



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

Cáncer gástrico en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo en el periodo 2003-2007: ¿Dónde estamos? ¿Hacia dónde vamos?

TESIS DOCTORAL

Memoria para optar al grado de Doctora

Presentada por ISABEL OTERO MARTÍNEZ

Director de tesis: Profesor Francisco Barreiro Morandeira

Santiago de Compostela, 25 de octubre 2014





UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

D.FRANCISCO BARREIRO MORANDEIRA, Profesor Titular de Cirugía. Director del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “*Cáncer gástrico en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo en el periodo 2003-2007: ¿Dónde estamos? ¿Hacia dónde vamos?*”, realizado por **D^a ISABEL OTERO MARTÍNEZ**, licenciada en Medicina y Cirugía y Especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo, ha sido llevado a cabo bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser presentado y defendido como Tesis Doctoral ante el tribunal correspondiente para aspirar al grado de DOCTORA en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, firmo el presente informe en Santiago de Compostela a 25 de Octubre de 2014

Dr. Francisco Barreiro Morandeira



AGRADECIMIENTOS

Me gustaría en primer lugar mostrar mi respeto y agradecimiento a todos los pacientes del estudio, muchos de los cuales ya han fallecido, y a sus familias, porque gracias a su aportación podremos avanzar en el estudio de esta patología del que nos gustaría se beneficiasen otros enfermos.

Mi agradecimiento especial:

Al *Prof. Dr. Francisco Barreiro Morandeira*, amigo desde hace muchos años, que accedió con entusiasmo a la propuesta de dirección de esta tesis cuando solicité su ayuda, un tema por el que estaba particularmente interesado desde que se realizó el estudio multicéntrico gallego. Por su confianza y paciencia en mi retraso, porque sabe que se debe a cuestiones laborales.

Al *Dr. Ángel López Saco*, Jefe de Sección y responsable de la Unidad Esofagogástrica del Hospital Xeral hasta su jubilación en abril de 2013. Además de ser mi marido, es mi compañero de profesión, mi referente en dedicación y entrega, con el que tanto he aprendido y compartido. Esta tesis tiene mucha aportación suya, conceptual y de forma. Ha facilitado la base de datos de los pacientes del área del Hospital Xeral.

Al *Dr. Enzo Vigorita*, cirujano con un especial interés en la patología gástrica, me brindó su apoyo incondicional sin importar hora ni momento, dándome ánimo continuo y aportando siempre positividad en las tediosas correcciones. Éste trabajo sería imposible sin él.

A la *Dra. Hermelinda Pardellas Rivera*, compañera en la Unidad Esofagogástrica desde marzo de 2013, que anteriormente desempeñó su trabajo en la del Hospital Xeral. Por su disposición permanente, su compañerismo, por la ayuda con sus conocimientos de estadística, y por participar en la recogida de datos.

Al *Dr. Enrique Fluiters Casado*, médico de familia, con experiencia estadística reconocida en innumerables trabajos, y que a pesar de estar recién intervenido, me ofreció su asesoramiento a la primera llamada de teléfono, dedicándome su tiempo entre sesiones de recuperación cardíaca.

Al *Dr. Ignacio Maruri Chimeno*, compañero en la Unidad Esofagogástrica del Hospital Meixoeiro desde el año 2000, por el duro trabajo que hemos tenido que compartir en todos estos años para consolidarla y de la que estamos orgullosos.

Al *Dr. Enrique Casal Núñez*, Jefe de Servicio de Cirugía del CHUVI, por crear e impulsar las Unidades Funcionales y por su apoyo y confianza a lo largo de los veinticinco años de trabajo que llevamos juntos y que han pasado tan rápido.

A *Manuela Fontanillo Fontanillo* de la Unidad de Apoyo a la Investigación Bioestadística del CHUVI, por su ayuda y las facilidades para el desarrollo de este trabajo.

A todos los compañeros, médicos, enfermeras, auxiliares y secretaria del Servicio de Cirugía del Hospital Meixoeiro. También a los compañeros de otros servicios implicados, especialmente el de anestesia, que tanto han contribuido al cuidado perioperatorio de nuestros pacientes.

Al *Servicio de Archivo General del CHUVI*, y en especial a *Ana Soto*, por su colaboración permanente a la hora de facilitarme las historias clínicas.





A Ángel, Marta y Arturo, mi prioridad y las personas que más quiero.





Índice



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	17
1.1 Epidemiología	18
1.2 Variables pronósticas de supervivencia	24
1.3 Aspectos clínicos	28
1.4 Anatomía Patológica	29
1.5 Carcinoma gástrico precoz	31
1.6 Carcinoma gástrico avanzado	33
1.7 Métodos diagnósticos	35
1.7.1 Radiología con contraste	35
1.7.2 Estudio Endoscópico	36
1.7.3 Marcadores tumorales	38
1.7.4 Tomografía axial computerizada	39
1.7.5 Resonancia magnética	40
1.7.6 Tomografía por emisión de positrones	40
1.7.7 Laparoscopia diagnóstica	41
1.7.8 Citología del lavado peritoneal	42
1.8 Estadíaje	42
1.9 Tratamiento	49
1.9.1 Tratamiento quirúrgico	50
1.9.1.1 Resección endoscópica mucosa y disección submucosa endoscópica	51
1.9.1.2 Resección local laparoscópica	52
1.9.1.3 Gastrectomía subtotal y total	53
1.9.1.4 Linfadenectomía	58
1.9.1.5 Esplenectomía y Pancreatectomía	59
1.9.1.6 Cáncer gástrico localmente avanzado	60
1.9.1.7 Resección laparoscópica	61
1.9.1.8 Tratamientos quirúrgicos paliativos	61
1.9.1.9 Recidiva del cáncer gástrico	63
1.9.2 Tratamiento médico	63
1.9.2.1 Neoadyuvancia	63
1.9.2.2 Adyuvancia	65

1.9.2.3 Inmunoterapia	66
1.9.2.4 Quimioterapia intraperitoneal	67
1.9.2.5 Radioterapia intraoperatoria	67
1.9.2.6 Quimioterapia paliativa	67
 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	 73
2.1 Hipótesis del estudio	82
2.2 Objetivos del estudio	83
2.3 Diseño y métodos	83
2.3.1 Tipo de diseño	83
2.3.2 Población del estudio	83
2.3.3 Descripción de la muestra	84
2.3.4 Criterios de inclusión y exclusión de pacientes	84
2.3.5 Cálculo del tamaño de la muestra	84
2.3.6 Procedencia de los sujetos	84
2.3.7 Método de recogida de datos	84
2.3.8 Variables del estudio	85
2.3.9 Análisis estadístico	86
2.3.10 Aspectos éticos y legales	87
 3. RESULTADOS	 91
3.1 Características de los pacientes	91
3.1.1 Procedencia, sexo y edad	91
3.1.2 Peso, IMC, ASA	92
3.1.3 Tipo de ingreso	93
3.1.4 Comorbilidades asociadas	95
3.1.5 Síntomas	96
3.1.6 Grupos sanguíneos	96
3.1.7 Valores analíticos: hemoglobina, hematocrito, hierro, proteínas totales, albumina y marcadores tumorales	97
3.2 Pruebas diagnósticas	98
3.3 Cirujanos participantes	100

3.4 Localización tumoral	103
3.5 Tipo de cirugía: urgente, programada, técnica quirúrgica, intención, resecabilidad, procedimientos asociados, tipo de reconstrucción, linfadenectomías	103
3.6 Características tumorales: histología, diferenciación, tamaño, Borrmann, otras características	109
3.7 Clasificación TNM 6 ^a	111
3.8 Clasificación TNM 7 ^a	114
3.9 Morbilidad postoperatoria	115
3.9.1 Morbimortalidad operatoria en función de distintas variables	117
3.10 Estancia hospitalaria	125
3.11 Tratamiento quimioradioterápico	126
3.12 Mortalidad	127
3.13 Supervivencia	128
4. DISCUSIÓN	141
5. CONCLUSIONES	177
6. ÍNDICE DE ABREVIATURAS, VALORES ANALÍTICOS	181
7. HOJAS DE PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS	187
8. BIBLIOGRAFIA	195





1. Introducción



1. INTRODUCCIÓN

En los últimos decenios se ha asistido a una progresiva reducción de la incidencia del cáncer gástrico, aunque sigue siendo una neoplasia frecuente y representa la cuarta causa de muerte por cáncer en el mundo. Dato indicativo de la elevada tasa de mortalidad asociada a este tumor.

Al mismo tiempo parece que se está produciendo una migración de localizaciones distales a proximales, como también se describen cambios respecto al patrón histológico del tumor, con disminución de los de tipo intestinal de la clasificación de Lauren.

En Occidente, en el momento del diagnóstico, más del 85% de los casos se presentan como enfermedad localmente avanzada o metastásica, lo que influye negativamente en las expectativas de curación, a pesar del progreso terapéutico multimodal.

Esto es diferente en las formas iniciales del cáncer gástrico o carcinoma gástrico precoz (CGP), en los cuales se registran elevadas tasas de supervivencia.

Es imprescindible realizar una adecuada estadificación clínica y patológica de la enfermedad para establecer la terapéutica específica a cada caso, lo que propiciará un mejor pronóstico.

El estadiaje tumoral debe evaluar aquellos que están reconocidos como parámetros fundamentales que caracterizan a toda neoplasia, como son el grado de infiltración parietal, la afectación ganglionar y la eventual presencia de metástasis. La afectación de los ganglios, en particular hoy en día, es el punto crítico en la gestión clínica del adenocarcinoma gástrico (es un factor pronóstico de elevado impacto pero de difícil evaluación preoperatoria).

Ninguna de las técnicas de estadiaje de las que disponemos en la actualidad, permite una definición precisa de la extensión de la afectación ganglionar en el estudio prequirúrgico. En la fase postoperatoria, en el momento del estudio anatomopatológico de los ganglios, siguen existiendo dudas sobre el correcto criterio en la forma que se va a emplear para la clasificación. La clasificación TNM de la UICC es el sistema mayormente utilizado en todo el mundo a la hora de estadiar la enfermedad, a pesar de lo cual existen otras formas alternativas de clasificación que en ocasiones complementan pero en otras sustituyen o difieren de la más empleada TNM.

Es fundamental una adecuada linfadenectomía para establecer un correcto estadiaje, además de su posible implicación como factor terapéutico y pronóstico

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

El tumor maligno gástrico más frecuente es el Adenocarcinoma, en torno al 90%, el 10% restante corresponde a otros tumores como los linfomas, carcinoides y estromales.

Es la quinta neoplasia maligna en Europa con alrededor de 149000 nuevos casos cada año, lo que representa el 4,6% de todos los diagnósticos por tumor maligno (1).

Hay países y regiones en los que la incidencia del cáncer gástrico se comporta de forma epidémica, con una afectación superior a 40/100000 habitantes, es el caso de Japón, Corea, China, Chile, Costa Rica y Colombia y algunos países de la Europa del Este. España está en un área de baja incidencia con menos de 15/100000 habitantes pero con diferencias interregionales entre el norte y la zona sur y mediterránea (Figura 1).

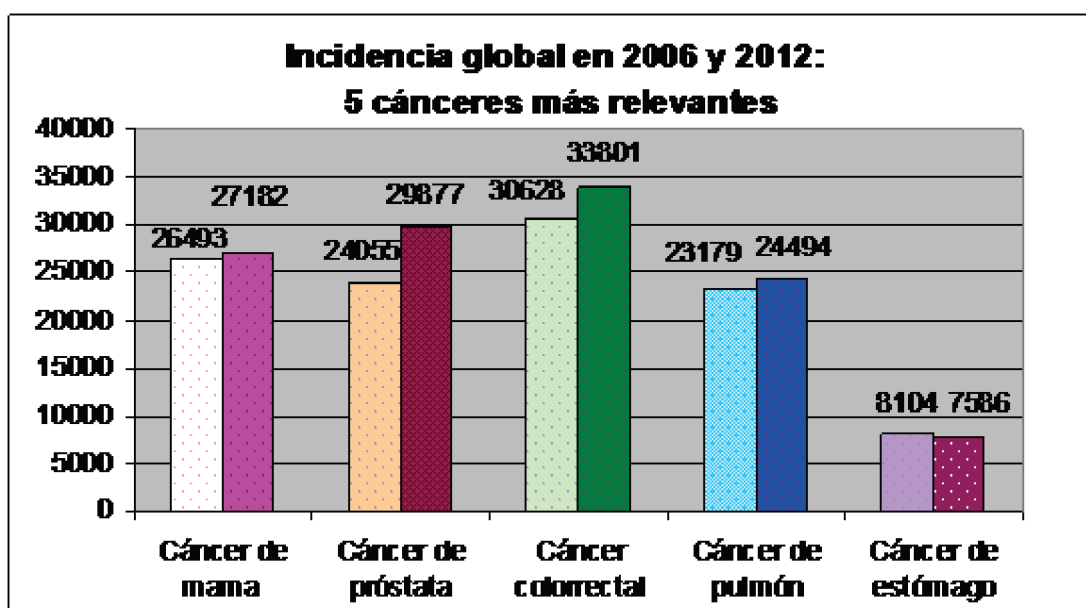


Figura 1: Estimación incidencia global de los 5 cánceres más relevantes para periodo 2006-2012 en España (SEOM).

En los últimos 20 años el estudio del cáncer gástrico ha despertado un notable interés en Occidente debido en primer lugar a los alentadores resultados presentados en las publicaciones japonesas y que difieren mucho de lo habitual en nuestro entorno, donde al tratar de reproducirlo, con un éxito dispar, ha motivado que se genere una notable controversia.

En Japón desde la década de los sesenta, los programas de cribado han permitido un aumento neto en el diagnóstico de estos tumores sobre todo en sus estadios iniciales, con una mejoría significativa en términos de supervivencia y economía sanitaria.

Estos programas no son operativos en Occidente donde al ser la incidencia mucho menor, la relación coste/beneficio sería desproporcionada. Es por ello que resultaría útil

intentar identificar “grupos de riesgo” para establecer programas de diagnóstico más temprano y menos costosos, entendiendo que aunque este tumor afecta principalmente a pacientes de mayor edad, debe considerarse también, el continuo incremento de la esperanza de vida.

El pico de mayor incidencia del cáncer gástrico se sitúa sobre los 70 años, siendo infrecuente antes de los 40.

Afecta más a los varones que a las mujeres, aunque con relaciones variables según las series (2, 3, 4).

Algunos trabajos han evidenciado que cuando se presenta en pacientes más jóvenes, se asocia a un pronóstico peor (5, 6, 7).

En relación con los factores ambientales está clara la predisposición a la aparición del cáncer desde fenómenos socioculturales y laborales, a la dieta y hábitos alimentarios. Esto se ha comprobado al estudiar poblaciones emigrantes desde áreas de incidencia epidémicas a otras de menor incidencia una vez transcurridas dos o tres generaciones y haber asumido los hábitos socioculturales del país receptor apreciándose una equiparación al país al que han emigrado de forma inversa (8, 9, 10).

Se han detectado diversos factores dietéticos y de preparación y conservación de los alimentos que guardan relación con la aparición del cáncer gástrico, como la baja ingesta de proteínas o grasas de origen animal, la alta ingesta de carbohidratos con alto contenido en almidón o residuos no digeribles, la alta proporción de proteínas procedentes de origen vegetal, bajo consumo de frutas y verduras, alto consumo de sal y elevado consumo de nitratos y nitritos

Las salazones y ahumados como conservantes de los alimentos, aportan hidrocarburos saturados (carcinógenos) y nitratos que aumentan el contenido en nitritos y actúan como promotores frente a factores protectores como la vitamina C y los antioxidantes, que median en la síntesis de óxido nítrico gástrico y bloquean la transformación de los nitritos. El uso de la refrigeración como conservación de los alimentos ha supuesto un gran avance para evitar este problema.

Probablemente existe un origen multifactorial en la aparición del cáncer gástrico que incluye aspectos de la dieta que inciden en una mucosa gástrica enferma y desencadenan mutaciones genómicas en varios genes y cromosomas, iniciando los cambios desde la metaplasia a la displasia y finalmente cáncer.

Se han barajado distintas situaciones que pueden ser condicionantes en la aparición del cáncer, entre las que destaca:

- Anemia perniciosa.
- Úlcera gástrica
- Gastritis crónica atrófica y metaplasia intestinal.
- Gastropatía hipertrófica.
- Grupo sanguíneo A.
- Pólipos gástricos.
- Cirugía gástrica previa.
- Otros factores asociados a hipoclorhidria.
- Reflujo gastroesofágico.
- Helicobacter Pylori

Anemia Perniciosa (Déficit de FI y B12)

La incidencia de cáncer gástrico en pacientes con anemia perniciosa ha sido evaluada entre un 5-10%, estimándose que el cáncer gástrico es 20 veces más frecuente en pacientes portadores de esta enfermedad que en sujetos sanos de la población control para grupos de edad relacionados.

Sin embargo, la incidencia de cáncer gástrico ha ido disminuyendo y la de la anemia perniciosa ha permanecido estable o ha aumentado, con lo que esta posible situación favorecedora se ha puesto en duda.

Úlcera Gástrica

Actualmente se acepta que la úlcera gástrica, como tal, no predispone a padecer una lesión maligna, si bien el cáncer de estómago puede presentarse inicialmente como una úlcera de aspecto benigno e incluso epitelizarse con tratamiento médico. Por eso es importante el seguimiento y el estudio endoscópico/biópsico en estos pacientes.

Gastritis crónica atrófica y metaplasia intestinal

La gastritis crónica atrófica está presente en muchos de los pacientes portadores de cáncer gástrico, pero no se conoce verdaderamente si se comporta como un estado precanceroso.

La gastritis atrófica se asocia a la presencia de metaplasia intestinal, que consiste en el reemplazo de la mucosa gástrica normal por una mucosa muy parecida, en cuanto a estructura, a la del intestino.

La presencia de nitritos en la dieta junto con aminos y amidas permite la formación de nitrosaminas y nitrosamidas, sustancias favorecedoras de mutaciones celulares y de la aparición de la metaplasia y la displasia.

Cantidades elevadas de estos compuestos nitrogenados se han observado en países con alta incidencia de cáncer gástrico.

La metaplasia inducida por estas sustancias favorece la aparición de un tipo específico de cáncer gástrico, formado por células más diferenciadas (tipo intestinal) y de mejor pronóstico que el difuso.

En poblaciones en las que el cáncer gástrico es infrecuente, la proporción de gastritis crónica acompañante suele ser menor de un 20%, mientras que en población con alto riesgo la proporción es superior al 70%, en relación con el predominio del patrón enteroide.

Un caso especial es el de la gastritis crónica autoinmune que se asocia a la anemia perniciosa y que a veces se conoce como gastritis tipo A. Suele afectar de forma difusa al cuerpo y fundus, dejando el antro libre. Esta enfermedad es heredada mediante un gen dominante simple, a diferencia de la gastritis crónica tipo B que tiene características de herencia mendeliana recesiva. La gastritis crónica atrófica multifocal parece el precursor más común del cáncer gástrico de tipo intestinal.

Gastritis hipertrófica

Llamada también Enfermedad de Menetrier. Rara y difícil de evaluar, se ha descrito una posible relación entre ella y el cáncer gástrico.

Grupo sanguíneo A

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado una mayor frecuencia del grupo sanguíneo A, en pacientes con cáncer gástrico.

Pólipos

En general, es raro que los pólipos gástricos degeneren a cáncer.

Existen tres tipos de pólipos principales: hiperplásicos, hamartomatosos y los vellosos.

Los pólipos hamartomatosos, similares a los que se presentan en el síndrome de Peutz-Jeghers, son muy raros y no presentan potencial maligno.

Los pólipos hiperplásicos se consideran con escaso potencial maligno, aunque se ha llegado a describir una frecuencia entre 1 a 3% de degeneración.

Los pólipos vellosos son los que tienen un claro componente premaligno. En el momento del diagnóstico pueden presentar un 40% de displasia severa y/o carcinoma in situ.

Además del tipo histológico, el tamaño y la multiplicidad deben de ser valoradas al considerar el diagnóstico de cáncer. Los pólipos mayores de 2 cm tienen una mayor probabilidad de ser malignos.

Cirugía Gástrica Previa

La resección gástrica por úlcera benigna previa puede desarrollar la aparición de un cáncer transcurridos generalmente más de quince años.

Se postula como causa, la pérdida de células parietales productoras de ácido con la consecuente hipo o aclorhidria, junto a la metaplasia y displasia. Este mismo mecanismo estaría implicado en el mayor riesgo de cáncer en pacientes con gastritis alcalina por reflujo biliar.

Otra causa posible que influye en la aparición del cáncer es el aumento del número de bacterias formadoras de nitritos en el tracto digestivo superior y, por tanto, mayor presencia de carcinógenos.

Dado que la cirugía de la úlcera péptica es prácticamente inexistente en la actualidad, es normal que el número de cánceres por estomago operado sea cada vez menor.

Otros factores asociados a la hipoclorhidria

El uso prolongado de los inhibidores de la bomba de protones podrían, teóricamente, conllevar un riesgo aumentado de aparición de fenómenos de metaplasia y displasia.

Reflujo Gastroesofágico

En la génesis del adenocarcinoma de la unión gastroesofágica cabe señalar la importancia que tiene el reflujo, así como la aparición de metaplasia del epitelio gástrico sobre la mucosa esofágica (Esófago de Barret).

Linfomas MALT

Parece existir un riesgo aumentado de padecer ADC gástrico en relación con la infección de *Helicobacter Pylori*.

Helicobacter Pylori

En las últimas décadas se ha evidenciado el papel que puede desempeñar el *Helicobacter Pylori* (HP). En 1994 la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), ha declarado al HP como carcinógeno humano. La infección por HP induce una respuesta inflamatoria en la mucosa que produce la liberación de parte de los neutrófilos y los macrófagos de mediadores químicos y derivados del oxígeno. Estos mediadores ocasionan un stress oxidativo sobre las células mucosas gástricas con efecto degenerativo.

Se estudia desde hace años la posibilidad de una base genética que justifique la presencia de cáncer gástrico en un entorno familiar. Se describen las principales asociaciones etiopatogénicas presentes en la literatura. Las mutaciones del gen hMSH2 perteneciente a la familia de los genes MMR con función de reparación del MISMACTH del ADN, implicado también en el síndrome de Lynch (cáncer colorectal hereditario sin poliposis), que parecen estar asociados a un notable aumento del riesgo de carcinoma gástrico (19 veces más que la población general). Recientemente se habla de la hipótesis de la inducción de la carcinogénesis por parte de mutaciones del gen APC (adenomatous polyposis coli, que está situado en el cromosoma 5q21, que da origen a proteínas implicadas en el crecimiento celular), también responsable de la FAP (poliposis adenomatosa familiar) y del CDH1 (gen oncosupresor que codifica por la E-caderina). En particular se señala que casi el 10% de los pacientes con FAP desarrollan un carcinoma gástrico.

Aunque no existen estudios específicos sobre la herencia de los factores genéticos, que estén implicados en el desarrollo de la transformación neoplásica de la mucosa gástrica, la reordenación del TPR-MET (translocated promoter región MET), las alteraciones del K-ras (oncogén implicado en el proceso de apoptosis) y las alteraciones del p-53 (gen oncosupresor localizado en el cromosoma 17p implicado en la regulación del crecimiento celular), parecen ser los condicionantes con mayor influencia.(11, 12)

Un estudio realizado por Correa et al, sobre 19 pacientes con cáncer gástrico, evidenció que la activación del TPR-MET podría ser un evento precoz en la carcinogénesis gástrica y por ello se insiste en un mayor estudio de esta posibilidad. (13)

Gong et al, han descubierto cómo algunas mutaciones del codón 12 del K-ras parecen predecir la progresión de las lesiones precancerosas a carcinoma. (14).

Finalmente muchos autores, han revelado que las mutaciones del gen p-53 constituyen un evento precoz en la carcinogénesis gástrica. En particular, la alteración del p53 descrita en Occidente y relacionada con la aparición del cáncer gástrico, consiste en transiciones G:C a A:T. Esta observación no se ha confirmado por parte de los autores japoneses, que en los últimos años encuentran el efecto contrario en la mutación del gen p53, mediante una transición de A:T a G:C. Esto podría justificar el diferente patrón epidemiológico que la enfermedad tiene en Oriente (15).

A pesar de que se describe la implicación de distintos factores ambientales y genéticos, que como se ha puesto de manifiesto se relacionan con una mayor probabilidad de desarrollo del cáncer gástrico, ninguno de ellos, hoy en día, se utiliza en campañas de prevención primaria (higiene alimentaria, hábitos saludables etc.), ni como criterio de selección para inclusión en programas de consejo genético.

En Occidente, al no definir grupos de riesgo y no disponer de campañas que justifiquen estudios similares a los de países orientales, unido a la inespecífica expresividad clínica de la enfermedad, hace que los diagnósticos se realicen en estadios avanzados, lo que conlleva un peor pronóstico.

1.2 VARIABLES PRONÓSTICAS DE SUPERVIVENCIA

El aumento de la radicalidad y extensión de la resección en el cáncer gástrico y el descenso de la morbilidad en los últimos años no se ha acompañado, en general, de una elevación similar en los porcentajes de supervivencia que solo han mejorado discretamente. Esto parece explicarse por la interacción de distintas variables cuyo conocimiento es fundamental para entender mejor los resultados del tratamiento quirúrgico, así como de los tratamientos complementarios.

Los factores más ampliamente referidos en distintos estudios en relación a la supervivencia y con influencia más o menos directa, en forma única o combinada son: dependientes del **paciente** (edad, sexo, duración de los síntomas, comorbilidades asociadas, grupo sanguíneo), dependientes del **tumor** (localización, tamaño, Borrmann, histología, diferenciación y el TNM) y los dependientes del **tratamiento** (resecabilidad, tipo de cirugía, linfadenectomía, enfermedad residual y tratamientos adyuvantes)(figura 2).

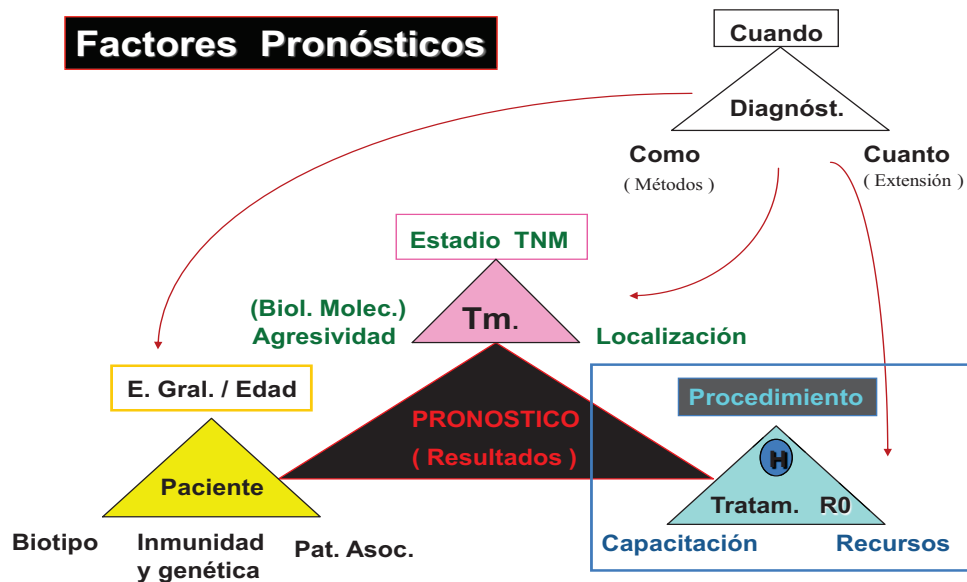


Figura 2: Esquema factores pronósticos

Hay factores pronósticos inmodificables tanto del paciente (edad, sexo) como del tumor (histología, localización) y otros, sobre los que se puede actuar y modificar, por ejemplo la inclusión de neoadyuvancia, cuando es posible, en el proceso terapéutico.

Edad y sexo: no hay consenso en relación a la edad y sexo como variable pronóstica, pero hay estudios que relacionan la edad menor con peor pronóstico (2, 3, 4, 5, 6, 7). Algunos autores refieren un mejor pronóstico para el sexo femenino (Figura 3) (16, 17, 18).

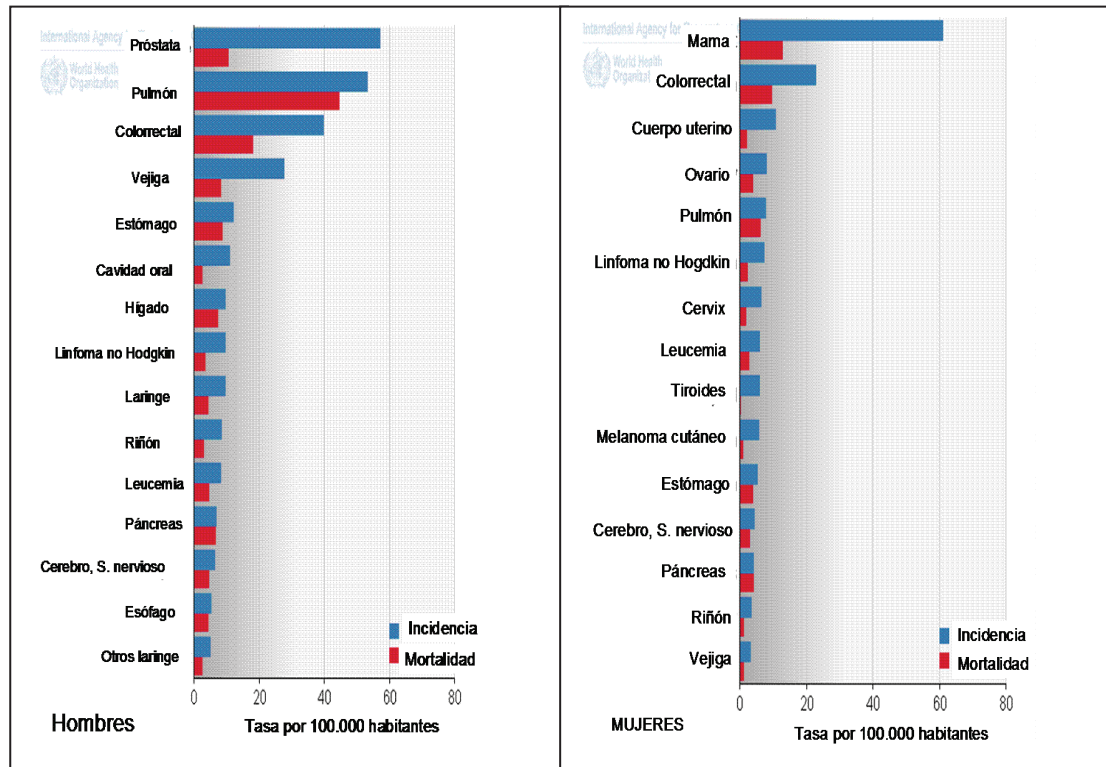


Figura 3: Incidencia y mortalidad por tipo de tumores, por sexos

Marcadores genéticos: los estudios en el campo de la biología molecular han permitido una mejor comprensión de los mecanismos patogénéticos del adenocarcinoma gástrico. En un futuro próximo podrán resultar útiles para encontrar marcadores fiables que tengan una correlación cierta con el pronóstico.

A pesar de que algunos tumores especialmente agresivos presentan una hiperexpresión del p53 (19), los resultados hasta ahora publicados sobre su correlación pronóstica, han mostrado resultados contradictorios (20, 21, 22, 23, 24, 25). Aunque la expresión del p53 es la alteración genotípica más estudiada, hay otros factores genéticos a los que se les supone un valor pronóstico como la expresión del p21 (26), el VEGF (23), el EGFR (27), la ciclina D2 (28), el BAT-26 (29), el uPA (activador del plasminogeno tipo uroquinasa) y el PAI-1 (inhibidor del activador del plasminogeno) (30,31) y además de algunos factores relacionados con la proliferación celular como el Ki-67 o el antígeno nuclear de proliferación celular PCNA (32, 33, 34, 35, 36, 37).

El poder pronóstico de todos estos marcadores está en fase de estudio y validación.

Marcadores séricos: la elevación de los niveles séricos del CEA (antígeno carcinoembrionario), se describe como un factor predictivo y pronóstico del estadio tumoral (38, 39, 40, 41). Cuando se determina elevación del CEA en el líquido de lavado peritoneal, indica un peor pronóstico (42, 43). En la literatura el CA 72,4 ha demostrado una neta superioridad como valor pronóstico independiente (44,45).

Localización tumoral: sobre este factor existe un acuerdo unánime de su valor pronóstico (46, 47, 48, 49, 50, 51, 52). Tiene una implicación fundamental en el tratamiento del cáncer gástrico, dependiendo de ello la extensión de la gastrectomía. El carcinoma situado en el tercio superior gástrico y cardias tiene peor pronóstico que los situados en cuerpo y antro, con riesgo de mortalidad dos veces superior (53).

Tamaño tumoral: supone una característica macroscópica en relación con la supervivencia (54, 55, 56, 57) Tumores superiores a 4 cm exponen a un riesgo de mortalidad de 1,2 a 1,7 superior al de lesiones más pequeñas (2). No ha demostrado ser un factor independiente con respecto a las otras variables clínico-patológicas (58, 59).

A pesar de su compleja determinación y difícil reproducción, la determinación del volumen tumoral ha sido valorada como un posible factor predictivo de la enfermedad tumoral .

Clasificación Borrmann: Sigue siendo ampliamente utilizada por su valor pronóstico. Los tipos I y II (polipoide y ulcerado), parecen tener mejor pronóstico con respecto a los tipos III y IV (formas infiltrantes). Zhang et al en un estudio de 2613 pacientes de cáncer gástrico han calificado a la clasificación de Borrmann como factor pronóstico independiente (46).

Grado de diferenciación: Clasificación de Broders. El impacto pronóstico de la diferenciación sigue estando poco definido, aunque en general cuanto más indiferenciado es el tumor, peor es el pronóstico (60).

Estudios retrospectivos de varias series, no han demostrado con claridad, que la diferenciación también llamada “grading”, sea un factor pronóstico independiente comparado con otras variables clinicopatológicas (46, 50, 61).

Histología: La clasificación de Lauren establece dos tipos fundamentales, difuso, de peor pronóstico, e intestinal (62, 63). Son escasas las evidencias de un valor independiente sobre el pronóstico por esta clasificación. Lee t al, confirman una fuerte interdependencia entre la clasificación de Lauren y las otras variables histopatológicas (64).

Con respecto a la clasificación de Ming y de la de WHO, ya en un estudio de 1994 se demostró un valor pronóstico inferior al compararlas con la clasificación de Lauren (65).

La presencia de émbolos neoplásicos tumorales en vasos hemáticos y linfáticos de la submucosa parece tener un valor pronóstico independiente (6, 51, 66).

1.3 ASPECTOS CLÍNICOS

El cáncer gástrico se puede desarrollar durante largo tiempo con escasa sintomatología. En la mayoría de los casos los síntomas se expresan como molestias digestivas (pirosis que no responde al tratamiento, retraso del vaciado gástrico con sensación de plenitud, eructos, náuseas y vómitos). En ocasiones esta sintomatología puede ser confundida con la que presenta la enfermedad ulcerosa péptica. Otras manifestaciones son el descenso de peso, anorexia y astenia. Cuando el tumor sangra se pueden presentar melenas o hematemesis, aunque el síntoma más frecuente es la anemia microcítica e hipocroma secundaria a la pérdida hemática continuada pero de escasa cuantía.

La presentación de mareos, síncope e incluso dolor anginoso, son la expresión de la anemia crónica y motivo de asistencia a los servicios de urgencia, en ausencia de clínica digestiva clara.

Con la progresión de la enfermedad la sintomatología se intensifica, apareciendo edemas secundarios a la hipoproteinemía, dolor opresivo, diarrea, dolor abdominal en cuadrantes inferiores. En las fases más avanzadas y con tumores de mayor tamaño puede evidenciarse ascitis y/o masa palpable.

La presencia de algunos signos, poco frecuentes, dan información de una extensión crítica de la enfermedad: ganglio de Virchow Troisier (adenopatías patológicas en región supraclavicular izquierda), ganglio de Irish (adenopatías patológicas en hueco axilar izquierdo), nódulo de la hermana María José (metástasis umbilicales), signo de la concha de Blumer (crecimiento del tumor en fondo de saco de Douglas) y tumor de Krukenberg (infiltración tumoral ovárica).

1.4 ANATOMIA PATOLÓGICA

Los adenocarcinomas se originan en las células productoras de moco del estómago. Borrmann los clasificó en 1926 en cuatro tipos basándose en el aspecto macroscópico de la lesión y solo para los tumores avanzados ; **el tipo I protrusivo** (tumor circunscrito, solitario y no ulcerado, suelen ser los menos avanzados y por tanto de mejor pronóstico, pero suelen ser los menos frecuentes), y otros tres deprimidos, asociados a un grado creciente de malignidad, **el tipo II ulcerado** (con elevación de los márgenes, contorno bien definido, poco infiltrante y de crecimiento lento y metástasis tardía, se pueden confundir con una úlcera), **el tipo III ulcerado-infiltrante** (elevación de los márgenes y diseminación difusa parcial) y **el tipo IV infiltrante/linitis** (tumor de gran crecimiento por submucosa y subserosa, es el de peor pronóstico y puede adoptar forma de escirro o de linitis plástica) (67) (Figura 4).

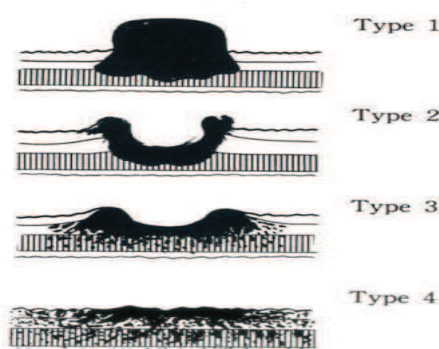


Figura 4: Clasificación de Borrmann

Como ya se ha mencionado la localización tumoral en el estómago ha experimentado un cambio en los últimos 25 años, con disminución de las lesiones distales y aumento de las proximales, sobre todo las situadas a nivel del cardias. Lo cual tiene trascendencia porque, en el momento actual, el enfoque y tratamiento de los tumores del cardias presentan unas particularidades especiales con exigencias terapéuticas diferentes.

La clasificación topográfica realizada por Siewert para los tumores de localización cardial, (AEG tipo I, II y III), en función del crecimiento predominante del tumor, han contribuido a establecer la opción quirúrgica adecuada en cada caso para los tumores cardiales (68).

Respecto a la clasificación histológica del adenocarcinoma gástrico, la más utilizada es la descrita por Lauren y Jarvi en 1965, con trascendencia epidemiológica y clínica, que establece dos tipos fundamentales: los tumores de tipo INTESTINAL (50%) y los de tipo DIFUSO (35%), completando el total los tumores de tipo Mixto y los Indiferenciados (69).

Los tumores de tipo INTESTINAL se dan en zonas epidémicas, con alta incidencia, presentan un mayor predominio de localización distal, asientan sobre metaplasia intestinal, tienen un patrón glandular de crecimiento con células columnares o cuboideas, con núcleos en disposición basal y rara presencia de mucina en el citoplasma. Se diagnostican antes, afectan a varones de mayor edad, tienen mayor relación con factores ambientales, mejor diferenciación y, en conjunto, tienen mejor pronóstico que el tipo DIFUSO, el cual se da en zonas endémicas, con incidencia geográfica similar, sin diferencia por sexos, afecta a población más joven, tienen mayor relación con factores genéticos, suelen ser de contornos mal definidos y de aspecto infiltrativo, con células en anillo de sello por presencia de mucina intracitoplasmática, peor diferenciación y peor pronóstico (Figura 5) (70).

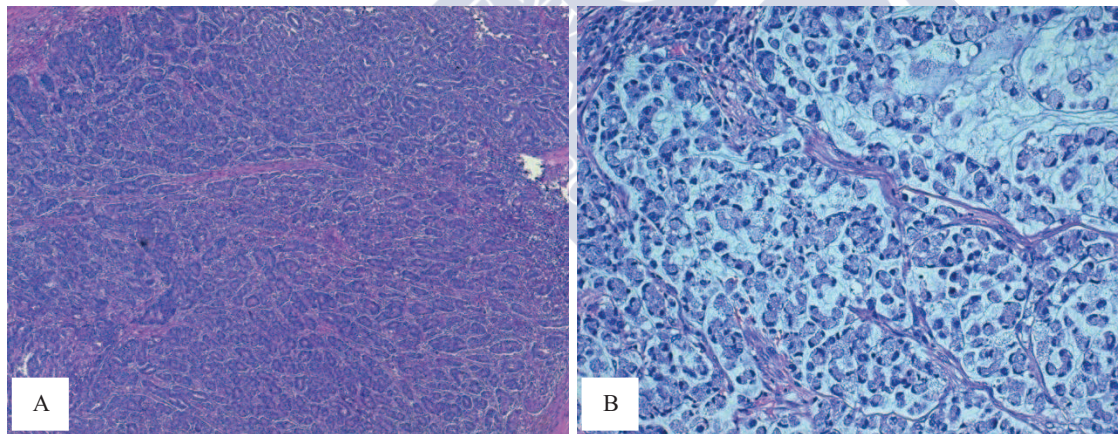


Figura 5: Tumores de tipo intestinal (A) y difuso (B)

Existen otras clasificaciones histológicas menos utilizadas como es la de Ming de 1977, que establece la clasificación en función de la forma de presentación macroscópica y en relación a su posible evolución secuencial según la lesión previa como; Tipo I polipode, Tipo II ulcerado/infiltrante, Tipo III fungoso y Tipo IV de extensión superficial

difusa, o la clasificación de la OMS en función del patrón morfológico predominante: Tubular, Papilar, Mucinoso e Indiferenciado (71,72).

En relación a la diferenciación histológica del tumor, Broders clasifica en 1946 tres tipos: **bien**, **moderada** o **mal** diferenciados. El pronóstico es peor cuanto mayor sea la indiferenciación celular. A menor grado de diferenciación del tumor, mayor suele ser el grado de invasión parietal en el momento del diagnóstico (46, 50, 61).

1.5 CARCINOMA GÁSTRICO PRECOZ (CGP)

Se define como precoz al tumor limitado a la mucosa, muscular mucosa y submucosa, con o sin metástasis ganglionares (73,74). Este término fue definido por la JRSSGC en 1962. No es lo mismo que el denominado carcinoma *in situ* o displasia gástrica severa, en las cuales las células neoplásicas no rebasan la basal y, por tanto, no infiltran (75).

Su importancia clínica radica en su alta probabilidad de curación y por lo tanto excelente pronóstico. Por definición, el diagnóstico exacto de CGP lo establece el patólogo con el estudio de la pieza quirúrgica. Otros métodos sólo permiten sospecharlo, con un mayor o menor grado de certeza.

El síntoma más frecuente en este tipo de tumor suele ser el dolor expresado como epigastralgia.

En la actualidad, en Japón se diagnostican en esta fase hasta el 63% de los cánceres gástricos, aunque también se relata en los últimos años una disminución de los mismos paralela a la disminución global de todos los cánceres de estómago. En Occidente, el CGP presenta una incidencia mucho más baja, en torno al 10%.

Biológicamente, el CGP es con relativa frecuencia multicéntrico, y se puede asociar con otros tumores sincrónicos o metacrónicos. La localización más frecuente del CGP suele ser en el antro, seguida del cuerpo.

Existe una subdivisión que distingue tres tipos macroscópicos I, II (IIa, IIb y IIc) y III, (elevados, planos y deprimidos respectivamente), cuyo pronóstico difiere en gravedad en ese orden (Figura 6). La variedad deprimida es la más frecuente (70%). En las publicaciones japonesas se ofrecen hasta 6 grados diferentes de profundidad en los CGP, tres en la mucosa (M1, M2 y M3) y tres en la submucosa (SM1, SM2 y SM3) (76).

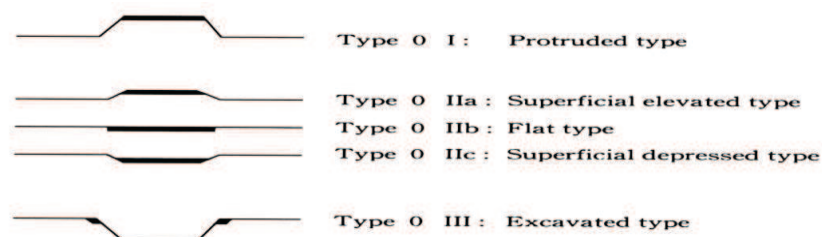


Figura 6: Subtipos de carcinoma gástrico precoz

La existencia de metástasis ganglionares se detecta en el 3 al 20% en función del tipo, más en los depresidos, en los de diámetro superior a 2 cm. y en los que alcanzan a la submucosa.

Lo habitual en los países occidentales es que el diagnóstico se realice en fases avanzadas del tumor (85 a 90% de los casos), con unas posibilidades de operabilidad, resecabilidad y supervivencia a los cinco años muy pobres, en comparación con algunos países orientales.

Diversos factores conducen a esta situación de diagnóstico tardío:

La biología del tumor: Se cree que desde su inicio pueden transcurrir entre 15-20 años hasta las manifestaciones clínicas. Esto que debería ser una ventaja para el diagnóstico, en la práctica no es así, ya que se carece de métodos diagnósticos sensibles y específicos en esta fase (77,78).

Ausencia de síntomas específicos y precoces: La larvada y mimética expresividad clínica retrasa en muchos casos el diagnóstico, con la particularidad añadida de que, frecuentemente, se produce una mejoría con terapia sintomática, sin pruebas diagnósticas que esclarezcan la causa de dichos síntomas.

Dificultad de identificación de pacientes de riesgo: No existen marcadores sensibles y específicos para el diagnóstico del cáncer gástrico precoz (79).

No es operativo llevar a cabo campañas masivas de detección por motivos socio-culturales, económicos, organizativos etc. Aunque se demostró en estudios realizados en Leeds en 1993 por Sue Ling, con los programas de acceso abierto a la endoscopia en pa-

cientes con dispepsia no esporádica, mayores de 50 años, que se conseguía aumentar el diagnóstico en Estadios I al 26% (80).

Pólipos gástricos, displasia y metaplasia intestinal; estas patologías deben ser vigiladas, sobre todo los cambios histológicos como son la displasia severa y la metaplasia intestinal incompleta. Las displasias leves o moderadas, es raro que desarrollen cáncer a medio plazo, siendo suficiente los controles endoscópicos e histológicos cada 3-5 años.

En las displasias severas, el control debe de realizarse cada 3- 6 meses, y en caso de persistir, debe valorarse la posibilidad de tratamiento quirúrgico preventivo.

Métodos diagnósticos:

* ***Marcadores tumorales en sangre.*** Son sustancias producto del metabolismo celular, pero su cuantía en el CGP suele ser escasa, y la determinación del marcador puede ser normal. No se dispone de ningún marcador que refleje la existencia de un CGP.

Los más comúnmente solicitados son el CEA, CA 19,9 y CA 72,4 (38, 39, 40, 41, 44, 45).

* ***Marcadores tumorales en jugo gástrico*** (como la betaglucoronidasa o la LDH), pero con el inconveniente del sondaje nasogástrico en pacientes asintomáticos.

* ***Radiología:*** Solo un 8% de la población de alto riesgo se estudia radiológicamente y posiblemente informaría de falsos positivos que llevarían a endoscopias innecesarias.

* ***Endoscopia:*** De difícil aplicación a grupos de población asintomáticos por su escasa aceptación. La sensibilidad de la endoscopia puede aumentarse empleando colorantes (cromoendoscopia). Se debe insistir en la vigilancia de los pacientes dispépticos porque representan las dos terceras partes de los enfermos con cáncer superficial.

Es importante la toma de múltiples biopsias. El resultado de las mismas dependerá de varios factores como la experiencia del endoscopista, características de la propia lesión e incluso de los cortes histológicos que se den a la muestra.

1.6 CARCINOMA GÁSTRICO AVANZADO

Es la forma de presentación más frecuente en Occidente. Cuando la afectación llega a la capa serosa, la posibilidad de diseminación peritoneal se estima en el 20%.

La forma de diseminación más frecuente es la linfática, aunque puede invadir directamente órganos vecinos, provocar diseminación celómica y metástasis en otros órganos vía hematológica.

A partir de los minuciosos estudios japoneses sobre la afectación linfática en el cáncer gástrico, se ha obtenido la información necesaria a la hora de establecer la linfadenectomía adecuada a cada tumor.

Se reconocen cuatro niveles ganglionares (N):

- Nivel 1, los ganglios perigástricos que se sitúan alrededor de las dos curvaturas del estómago, y van de la estación 1 a la 6.
- Nivel 2, son los ganglios que acompañan a los grandes vasos del tronco celiaco, arteria hepática y esplénica (incluido el hilio esplénico y el origen de la arteria gástrica izquierda), y van de la estación 7 a la 11 (Figura 7).
- Nivel 3, son los ganglios del ligamento hepatoduodenal, del mesenterio y posteriores al páncreas, estaciones 12 a 14.
- Nivel 4, son los ganglios marginales del colon transverso y ganglios paraaórticos

Niveles y Grupos ganglionares

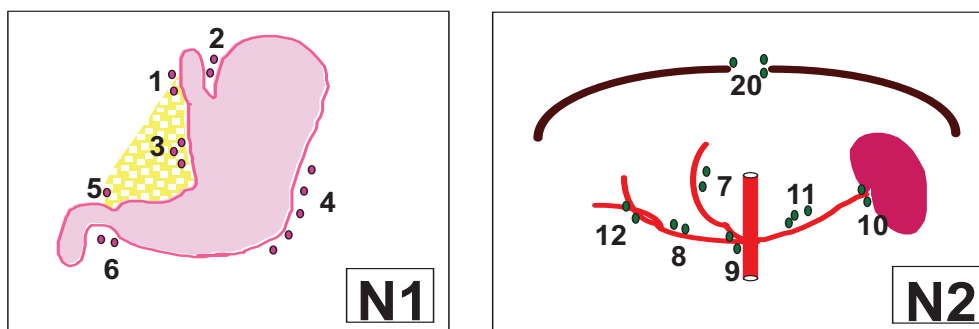


Figura 7: Niveles y grupos ganglionares

La secuencia de afectación de los ganglios suele ser ordenada, de primer a segundo nivel etc., aunque no siempre es así, ya que puede haber salto en la afectación.

En Occidente (6ª clasificación) la afectación de los ganglios del nivel 4 se considera como enfermedad metastásica, y se discute en lo referente a la afectación de los del nivel 3, que para algunos son también expresión de enfermedad metastásica (81).

Está aceptado que características del tumor como tipo histológico, la diferenciación, el tamaño y la penetración parietal, tienen una clara relación con la afectación ganglionar.

La localización del tumor en el estómago determina qué niveles ganglionares es necesario extirpar en función de una linfadenectomía D1 o D2.

Un aspecto a tener en cuenta es la posible existencia de las llamadas micro metástasis ganglionares, cuya incidencia no se conoce, pero parece que es mayor de lo esperado (puede llegar al 20% de los ganglios informados como negativos (82, 83, 84, 85).

Por contigüidad los órganos afectados pueden ser: duodeno, esófago, colón transverso, hígado y suprarrenal izquierda. Por vía hematógena el hígado, pulmón, sistema nervioso central y el esqueleto.

En relación a la sintomatología del cáncer avanzado, ya se comentó su expresión poco específica y larvada, que con frecuencia se interpreta como un trastorno funcional temporal, que invita al tratamiento sintomático, sin investigación causal. El dolor suele ser la manifestación resaltada con más frecuencia por el paciente, seguida de dispepsia, náuseas, vómitos, o la triada clásica de astenia, anorexia y adelgazamiento. Los tumores de localización proximal o distal pueden producir cuadro obstructivo, y otros presentan hemorragia, que en ocasiones puede ser copiosa motivando su asistencia de urgencia, pero la mayoría de las veces es una lenta pérdida hemática que acaba justificando la existencia de anemia microcítica ferropenia crónica que tienen la mayoría de estos pacientes.

En la anamnesis, es importante hacer hincapié en la historia clínica familiar de cáncer gástrico, síntomas gástricos previos, tiempo y duración de los mismos así como todos aquellos datos que nos puedan aportar información sobre la posibilidad de la enfermedad (86).

1.7 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

1.7.1 Radiología con contraste:

Aunque fue una prueba fundamental en el estudio diagnóstico de esta patología, en la actualidad se emplea cada vez menos. Resulta ser una buena prueba para diagnosticar tumores relativamente avanzados, pero tiene en ocasiones, el problema del diagnósti-

co en las lesiones precoces, a veces solventado por estudios de doble contraste (Figura 8)

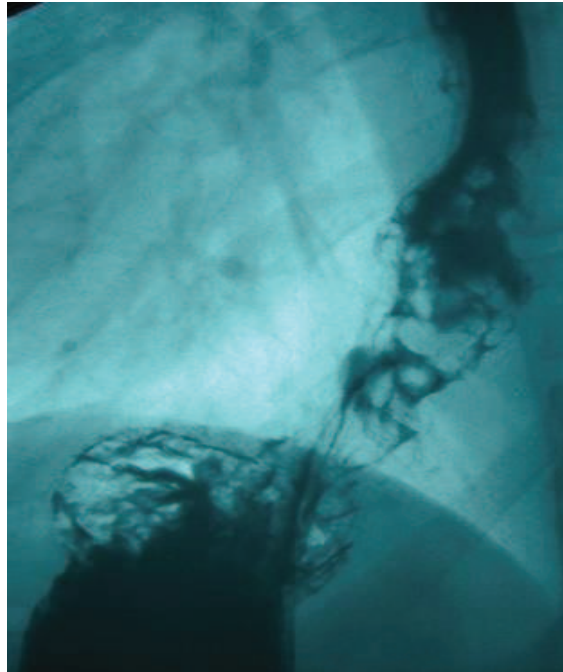


Figura 8: Estudio radiológico con contraste

1.7.2 Estudio endoscópico:

Es el estudio fundamental que nos permitirá conocer la localización del tumor y la toma de biopsias para el procesado anatomopatológico (Figura 9). La fiabilidad de la endoscopia ronda el 100%. No es suficiente con la impresión macroscópica de la lesión para el endoscopista, siempre se debe confirmar con toma de biopsias y así impedir tanto falsos positivos como falsos negativos. La toma de biopsia es obligatoria ante toda lesión gástrica, con independencia de su aspecto endoscópico. Se deben tomar todas aquellas biopsias que sean necesarias para confirmar el tipo de tumor y en ocasiones del resto de mucosa si se sospecha posible afectación multicéntrica.

La citología por cepillado directo de la lesión es un método menos empleado pero que en ocasiones puede complementar el estudio.



Figura 9: Imagen en gastroscopia

La utilización de colorantes en la endoscopia (cromoendoscopia), sobre todo en aquellas lesiones menos definidas, permiten una mejor visualización de la lesión para esclarecer la zona a biopsiar.

La tinción permite reconocer más fácilmente el tejido anormal, por la captación que hace la mucosa de estos colorantes y ayudan a detectar lesiones al realzar sus bordes y características.

La ECO-endoscopia es una técnica cada vez más utilizada que nos aporta información de la penetración del tumor (T), en la pared gástrica, con una precisión cercana al 90%, y además nos puede dar información de los ganglios próximos (precisión entre 50-80%) o de la presencia de ascitis. Su limitación, por ahora, es ser una información técnico-dependiente.

La ECO-endoscopia fue introducida en 1980 y utilizada como instrumento de estadificación en el cáncer gástrico a partir de 1992. Las limitaciones al inicio en relación a la pequeña ventana ecográfica, han sido superadas con la introducción de sondas más finas de mayor resolución que además permiten la posibilidad de punción de los ganglios aumentados de tamaño y con posibilidad de afectación neoplásica, la valoración de ascitis y presencia de carcinomas peritoneal.

La ECO- endoscopia permite valorar cinco capas en el contexto de la pared gástrica que se corresponden a mucosa, muscular de la mucosa, submucosa, muscular propia y serosa. La capacidad de distinguir estos detalles anatómicos hace que esta técnica sea un instrumento muy eficaz para estudiar la profundidad de afectación de la pared (Figura 10). Es una técnica que define muy bien la diferencia entre T1/T2 y T3/T4. El estudio eco-endoscópico en la estadificación del cáncer gástrico se considera con un grado de

evidencia nivel A, (en las publicaciones se describen niveles de precisión que oscilan entre 85% y 93%).

La ECO-endoscopia para la estadificación de los ganglios todavía no tiene un nivel de evidencia suficiente, aunque en la literatura se encuentran datos que llegan a un 80% (87) de precisión diagnóstica (esto es más evidente para la información N0), la sensibilidad disminuye cuanto mayor es la afectación ganglionar al no diferenciar entre ganglios metastásicos y los inflamatorios.

La ECO-endoscopia no es una técnica adecuada para el estudio de las metástasis (M) en el momento actual aunque puede tener una precisión superior al 80%, como publican Lee et al, en la información sobre la existencia de ascitis y por tanto la posibilidad de carcinomatosas (88).

Hacen falta más estudios que confirmen estos resultados.

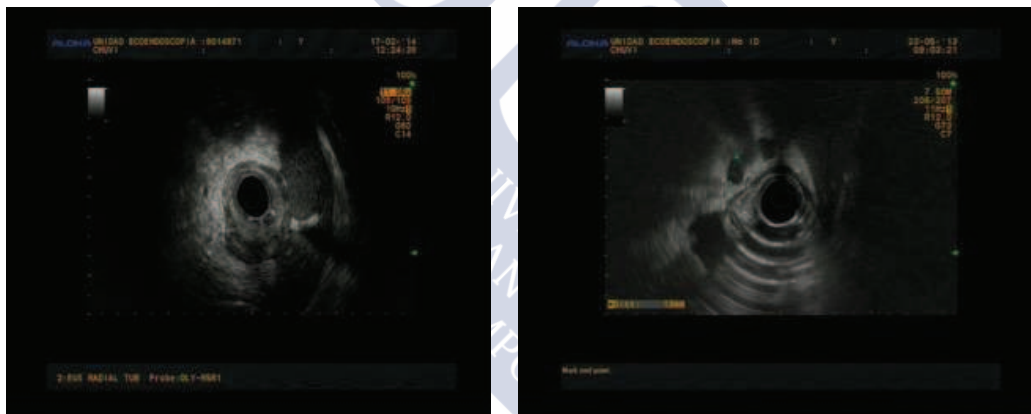


Figura 10: Imágenes de Eco- endoscopia

1.7.3 Marcadores tumorales:

No tenemos ningún marcador específico que permita diagnosticar el cáncer en estadios iniciales. Se dispone de antígenos tumorales de mediana sensibilidad y especificidad, cuya determinación es de ayuda en el control clínico de los pacientes con enfermedad avanzada o para el diagnóstico precoz de recidiva tumoral tras cirugía.

El antígeno carcinoembrionario (CEA), es una alfa-glucoproteína descubierta por Gold y Freedman, a partir de tumores colónicos y que está ampliamente distribuida en casi todos los tejidos humanos, secreciones y fluidos, excepto en la mucosa gástrica nor-

mal. En el cáncer gástrico avanzado, los niveles plasmáticos están elevados en el 45% de los casos y llega al 60% si la determinación se hace en el jugo gástrico.

El uso de otros marcadores como el CA 19,9, CA 72,4 puede aportarnos más información en el mismo sentido, aumentando la sensibilidad en los estadios avanzados.

Los niveles de pepsinógeno I y II en sangre disminuyen cuando la mucosa gástrica es atrófica, reflejando su estado morfológico y funcional, y sirven como marcadores de gastritis crónica atrófica (lesión precursora) y de cáncer gástrico. En Japón se utiliza como método de detección inicial del CGP, que además es más económico y fácil de realizar (89).

1.7.4 La tomografía axial computerizada (TAC):

Resulta una exploración imprescindible, sobre todo a la hora de descartar la existencia de metástasis (Figura 11). La introducción del TAC helicoidal y más recientemente del TAC multicapas, ha mejorado la velocidad de adquisición de las imágenes y la resolución de las mismas (90). A pesar de los avances en la calidad de las imágenes sigue siendo, también, una exploración técnico dependiente, esta afirmación se valora por muchos autores que subrayan el concepto de que los resultados del estudio TAC, en relación a la profundidad de infiltración parietal, dependa de las capacidades interpretativas del radiólogo, a pesar del elevado potencial resolutorio de la técnica.

La precisión del TAC helicoidal para el T ya era del 70% y añadiendo el gesto de la distensión gástrica (hidroTC), sube alrededor del 80%. Este dato está confirmado por un trabajo de Wei et al que informa que a pesar de esto se puede diagnosticar una tasa significativa de falsos positivos, para T3 del 25% y para los T2 del 19%. Para los tumores T1 y T4 esta precisión disminuye todavía más, 50% y 78% respectivamente (91).

Se encuentran problemas a la hora de diferenciar entre nivel de afectación del tumor entre T1 y T2 y entre T3 y T4.

En lo que respecta a los ganglios el TAC tiene dos limitaciones por un lado el criterio dimensional (N+ si tamaño mayor de 8 mm) y por otro la imposibilidad de diferenciar entre ganglios neoplásicos y ganglios inflamatorios en relación al aumento de tamaño. La fiabilidad del TAC para el estadiaje ganglionar N es baja, oscilando entre el 20% y 70% según autores, y siempre en el contexto técnico dependiente.

Para el diagnóstico de las metástasis M, el TAC se considera la técnica “gold estándar”, con una sensibilidad en torno al 90%. Los límites de la técnica están en relación

a la imposibilidad de valorar micrometástasis o carcinomatosis peritoneal de mínimos implantes.

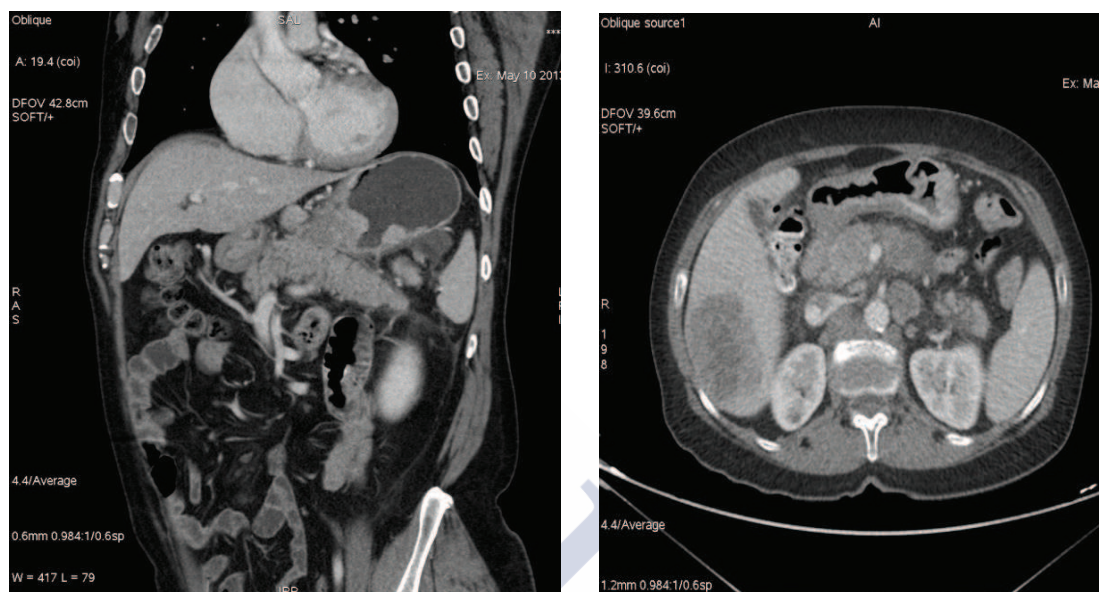


Figura 11: Imágenes de TAC

1.7.5 La resonancia magnética (RMN):

No aporta mucho más que el TAC y es más cara. Tiene interés en el caso de la necesidad de evitar radiaciones, o cuando existen alergias a contrastes iodados y también en situación de insuficiencia renal.

1.7.6 La tomografía por emisión de positrones (PET/TAC):

Se puede utilizar para determinados casos dudosos con otras exploraciones, sobre todo a la hora de esclarecer metástasis microscópicas hepáticas o pulmonares, con alta sensibilidad y especificidad, pero menos efectiva para diagnosticar afectación peritoneal.

La información a mayores que aporta sobre el TAC es el aumento de especificidad en hacer distinción entre lesiones neoplásicas y no neoplásicas

La información que aporta el PET en el cáncer gástrico, no es útil para valorar la afectación de la pared, al no distinguir entre las distintas capas del estómago, y no es adecuada para la información sobre los ganglios, al no diferenciar entre la captación del tumor primitivo y la de los ganglios perigástricos. Su mayor rendimiento se da en la infor-

mación sobre las metástasis a distancia (ovarios, pulmón, suprarrenales) y finalmente ganglios neoplásicos alejados del tumor primitivo (Figura 12) (92)

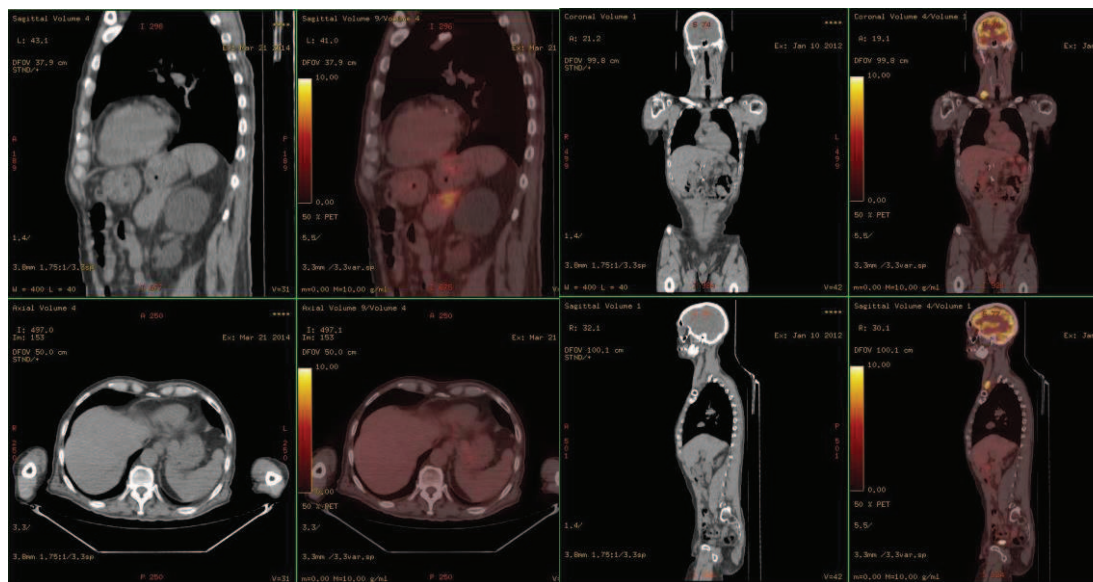


Figura 12: Imágenes PET

1.7.7 Laparoscopia Diagnóstica:

El uso de la técnica para la estadificación en esta patología comienza en 1990. Resulta de alta precisión para la evaluación de la extensión locorregional, fundamentalmente metástasis peritoneales o hepáticas no detectadas por el TAC, pero con dificultad para valorar invasión en los tumores de la cara posterior con posibilidad de afectación del retroperitoneo.

Permite la toma de muestras y el lavado peritoneal para citología (Figura 13) (93). El rendimiento de la laparoscopia aumenta si se dispone de ecografía endoscópica intraoperatoria. Su mayor precisión es, con respecto a las técnicas radiológicas, en el diagnóstico de neoplasias con afectación extraserosa. Es también fundamental a la hora de seleccionar pacientes candidatos a neoadyuvancia (T3-T4).

Algunos autores establecen sensibilidad del 70% para los T3 y del 90% para los T4 (94).

La laparoscopia de gran fiabilidad para T y M, no lo es tanto para la afectación ganglionar debido a la complejidad del drenaje linfático gástrico y el nuevo criterio numérico de la nueva clasificación TNM en lugar del topográfico.

En una exploración laparoscópica podemos verificar la presencia o no de tejido tumoral en el contexto de un ganglio aumentado de tamaño pero no podemos excluir la coexistencia de tumor en ganglios de menor tamaño ni hacer una estimación numérica.

La laparoscopia representa el instrumento más específico para evaluar la presencia de metástasis hepáticas y peritoneales en un paciente con cáncer gástrico. Stell et al. en un estudio prospectivo refieren una precisión del 99% y sensibilidad del 96% en comparación con ecografía y TAC, que muestran tasas inferiores al 80%. En lo que respecta a la carcinomatosis la precisión es del 94% contra el 84% de la ECO y 81% del TAC (95).

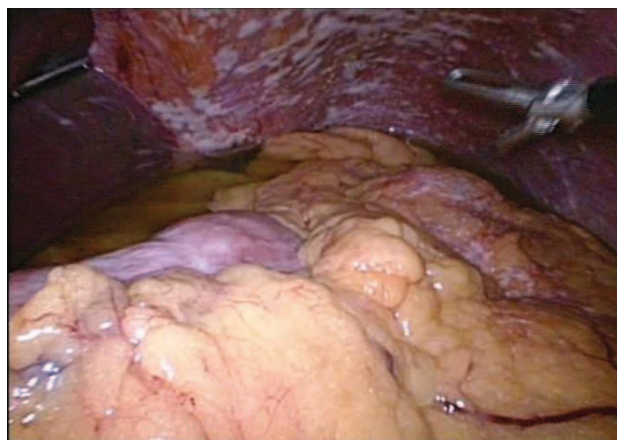


Figura 13: Laparoscopia Diagnóstica

1.7.8 La citología del lavado peritoneal (CLP):

Se utiliza en la detección de células exfoliadas del tumor, que son viables. La CLP es un factor predictivo de recurrencia independiente y de importancia, porque muestra una gran especificidad, aunque su sensibilidad y el valor predictivo negativo son bajos, ya que solo se detecta la presencia de células tumorales en menos del 30% de los tumores en los que está invadida la serosa.

1.8 ESTADIAJE

A consecuencia de que el problema del cáncer gástrico no se enfoca de la misma forma en Oriente y Occidente, han ido estableciéndose distintas formas de clasificar los tumores, que no siempre eran acordes entre sí.

Las más difundidas han sido la japonesa de la JRSSGC (Japanese Research Society for Gastric Cancer), la americana de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) y la TNM de la UICC (Unión Internacional contra el Cáncer). Se ha intentado aunar criterios para centrar lo mejor posible esta particularidad, sobre todo a la hora de establecer un lenguaje común en los estudios multicéntricos y comparativos

La literatura internacional está de acuerdo en atribuir a la clasificación TNM un papel pronóstico indiscutible para el cáncer gástrico, tanto desde el análisis univariado como multivariado (2, 6, 50, 62, 96). En particular la profundidad de la infiltración de la pared gástrica (pT) y el grado de afectación ganglionar (pN), son los factores más fuertemente relacionados con el pronóstico, tanto en publicaciones orientales como occidentales (2,97).

La profundidad de la T es inversamente proporcional a la supervivencia y posee una correlación muy fuerte con la posibilidad de recidiva de la neoplasia (98). Este dato condiciona la posibilidad de una resección R0 (2).

La importancia fundamental del parámetro T condiciona los tratamientos más radicales (99).

En lo que respecta a la afectación ganglionar (N), el discurso es más complicado, aunque está claro su impacto pronóstico

La clasificación TNM, utilizada desde 1940, ha presentado distintas ediciones, estableciéndose la sexta en el año 2000, con entrada en vigor en 2003. Se suele establecer que cada clasificación dure al menos unos 10 años, a pesar de lo cual y sobre todo a consecuencia de los avances tecnológicos y científicos se suele adelantar una nueva. Por eso en 2009 ha aparecido ya la séptima clasificación que comienza a utilizarse en 2010.

El mayor problema del cambio en la forma de clasificar es el denominado “migración del estadio”, por el cual los pacientes cambian de estadio y su pronóstico individual no varía, pero si mejora el pronóstico del estadio que dejan y también el del que los recibe (100).

La sexta clasificación de la UICC varió poco con la anterior y convergió con la de la AJCC. Además del TNM se incluye el grado de diferenciación G y la existencia de tumor residual (R0 ausencia, R1 tumor microscópico, R2 tumor macroscópico). Así se establecen unas modificaciones como son:

- En la categoría N desaparece la noción de proximidad de los ganglios afectados con respecto al tumor, y se considera el número absoluto de ganglios positivos. N1 de 1 a

6, N2 de 7 a 15, N3 más de 15. Los ganglios de los niveles 3 y 4 japoneses se consideran metástasis M1 en la quinta edición y se excluyen en la sexta.

- Uno de los temas más discutidos ha sido el concepto de N0 (en la quinta hacían falta al menos 15 ganglios examinados). Este tema desaparece en la sexta.

- Los estadios III se desdoblan en IIIA y IIIB (Figura 14).

Estadios Tm. Gástrico

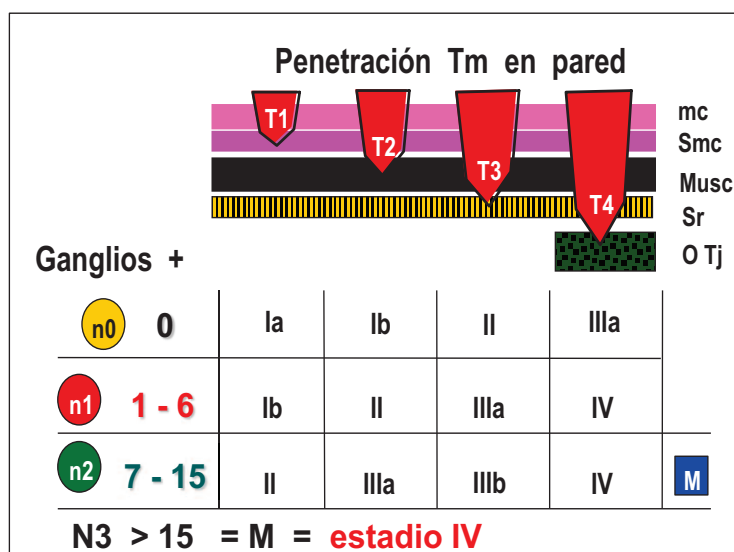


Figura14: TNM 6ªEdición

Desde comienzos de 2010 ha entrado en vigor la séptima edición TNM de la UICC/AJCC, además de una revisión de la clasificación japonesa para el cáncer gástrico y las guías de tratamiento (Japanese Gastric Cancer Association) (101).

Las modificaciones más importantes consisten en temas como la definición del tipo de linfadenectomía D1/D2 en función de la gastrectomía realizada (antes en función de la localización del tumor primario) y la evaluación del grado de afectación ganglionar, que pasa de basarse en la localización del grupo ganglionar invadido a hacerlo por el número de ganglios infiltrados.

Hasta esta séptima edición, una de las dificultades para entender y comparar los resultados entre Japón y Occidente, era el diferente criterio a la hora de evaluar la infiltración N y la definición de los estadios tumorales (102).

Por todo ello, en 2010 han entrado en vigor una serie de modificaciones en lo que respecta al tumor primario (T), ganglios (N) y metástasis (M), así como su agrupación por estadios.

-*Tumor primario:* Se ha modificado la T para unificar el concepto como en todo el tubo digestivo (esófago, intestino delgado, colon y recto). El T1 se subdivide en T1a (invasión de lamina propia y/o muscular de la mucosa), y T1b (invasión de la submucosa). El T2 corresponde a la afectación de la muscular propia. El T3 se define como la penetración en la subserosa sin invasión del peritoneo visceral ni estructuras adyacentes (antes denominado T2b). T4a supone la infiltración de la serosa o el peritoneo visceral (antes T3). Cuando el tumor invade un órgano vecino se denomina T4b (Figura 15).

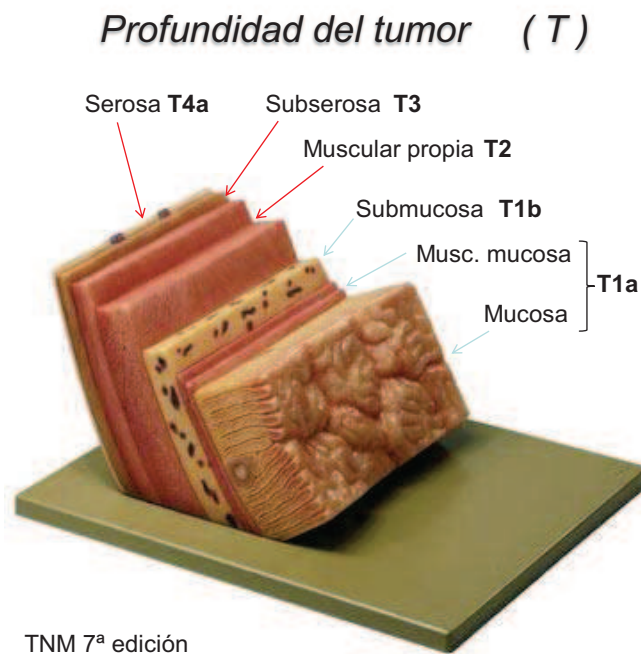


Figura 15: Profundidad del tumor en la 7ª edición

-*Ganglios regionales:* N1 (afectación de 1 a 2 ganglios regionales). N2 de 3 a 6 ganglios. N3a para de 7 a 15 ganglios afectados, N3b igual o más de 16 ganglios afectados.

Dada la relación directa entre la invasión de la pared y el número de ganglios afectados, es probable que en series occidentales donde existe menor prevalencia de la enfermedad pero mayor proporción de tumores localmente avanzados, pueda existir mayor dificultad para demostrar las ventajas de esta nueva forma de estadiar.

Esta modificación ha permitido en Japón establecer una mejor discriminación pronóstica en los tumores menos avanzados, con menos de 7 ganglios infiltrados.

-*Metástasis a distancia*: El carácter de M se define únicamente como positividad en la biopsia del lugar de la metástasis (pM1). El concepto M0 desaparece. Los casos en los que se define la extensión del tumor sin confirmación anatomopatológica de la metástasis se deben identificar como cM0.

La citología peritoneal positiva, no tenida en cuenta en anteriores ediciones, pasa a considerarse M1.

-*Estadios tumorales*: La reagrupación de las categorías TNM también ha sufrido cambios. En la sexta clasificación todos los tumores con más de 15 ganglios infiltrados (N3) eran considerados como metástasis y por tanto estadio IV. En la séptima edición, el número de ganglios infiltrados ya no tiene carácter para definir el estadio IV.

La nueva edición establece 5 situaciones a la hora de estadiar:

- *Clinica* (cTNM): define el pronóstico previamente al tratamiento inicial.
- *Patológica* (pTNM). La que establece la información quirúrgica e histológica.
- *La post-terapia*: incluye los datos clínicos (ycTNM) o los patológicos (ypTNM) tras haber recibido neoadyuvancia, (quimio y/o radioterapia), previa a la cirugía o como tratamiento primario, lo que permite estimar la respuesta a dicho tratamiento.
- *La retratamiento* (rTNM): recoge los datos clínicos y patológicos al iniciar una nueva opción terapéutica por recurrencia, progresión, y así ayuda a definir una nueva línea de tratamiento.
- *La autopsica* (aTNM): define la extensión de un cáncer no conocido e identificado al realizar una autopsia.

Otra novedad que aporta la 7ª edición TNM es la que afecta a los tumores de la unión esofagogástrica o cercanos a ella, es decir los tumores situados en la unión esofagogástrica o en el estómago a menor o igual distancia de 5 cm de la unión y se extienden al esófago, pasan a ser estadiados como tumores esofágicos del tipo adenocarcinoma. Tis sería la displasia de alto grado, T1a (afectación de lamina propia y mucosa), T1b (afectación de submucosa) y subdivide la T4 en T4a (tumor resecable que invade pleura, pericardio o diafragma) y T4b (tumor irresecable que invade aorta, tráquea, etc.) (Figuras 16 y 17).

La afectación ganglionar para el esófago hasta la 6ª edición, dependía de la localización de los ganglios infiltrados en relación a la localización tumoral. Por esto los tumores del tercio inferior de esófago si presentaban ganglios infiltrados a nivel celíaco, eran considerados como M1 y por tanto estadio IV. En la actualidad con la 7ª, el criterio es numérico, independiente de la localización del tumor primario, pN1 (1-2), pN2 (3-6) y pN3 (mayor o igual a 7 ganglios), redefiniendo los ganglios regionales como los que van desde el espacio cervical periesofágico hasta el tronco celíaco. La presencia de metástasis M1, serían las situadas a distancia y que no estén en contacto directo ni con el tumor de esófago ni con los ganglios afectados.

La nueva forma de estadiar los tumores de la unión esofagogástrica y tumores de cardías a menos o igual de 5 cm de la unión, ha generado desacuerdos, ya que parece no respetar las características biológicas del tumor, no tiene fundamento científico y desplaza otras clasificaciones. La clasificación establecida por Siewert (68, 103, 104) en relación al posible origen central del tumor, recomendaba distintas opciones terapéuticas, así en un tumor Siewert tipo I se propone una esofagectomía subtotal y gastrectomía proximal, sin embargo en un tumor Siewert tipo III podía ser suficiente con una gastrectomía total ampliada a esófago distal. La clasificación japonesa continúa estadiando los tumores de la unión esofagogástrica como gástricos (105). También muchos oncólogos occidentales coinciden con este concepto.

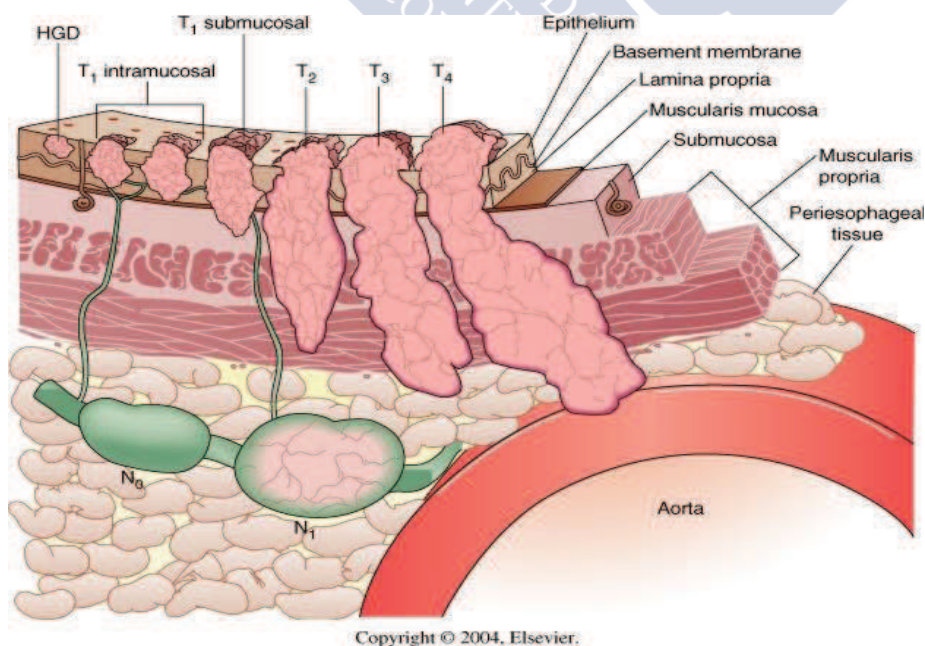


Figura 16: Profundidad de la T en los tumores del esófago (6ª Cl.)

En lo que respecta a la revisión de la clasificación japonesa para el cáncer gástrico y sus *guidelines*, se establecía un criterio anatómico para la pN en función de la localización de los ganglios afectados con relación al tumor primario. Los perigástricos eran los del primer nivel, los situados alrededor del tronco celíaco y sus ramas, los del segundo nivel y los del tercer nivel los situados a distancia. Tendríamos N0 si no hay afectación, N1 afectados los del primer nivel, N2 los del segundo y N3 los del tercero. El criterio topográfico permite aportar información sobre la extensión de la cirugía realizada y sobre el grado de afectación ganglionar, mediante biopsias a diferentes niveles, en los casos en los que no hay pieza de linfadenectomía, como es el caso de los tumores irresecables, en resecciones paliativas o en pacientes candidatos a neoadyuvancia. Es posible transformar la categoría anatómica en numérica, pero no a la inversa (102).

El problema de la clasificación topográfica es la de estandarizarla en la práctica diaria en occidente, donde la prevalencia del cáncer es inferior. El sistema numérico es más simple y fácil de reproducir. La información topográfica y la numérica no son excluyentes sino complementarias.

En lo referente a la disección ganglionar, se define como D0 (nula o incompleta de los ganglios del nivel 1), D1 (completa de los ganglios del nivel 1 pero no los del nivel 2) y D2 (completa de los ganglios del nivel 1 y 2 y no de los del 3), la D3, no realizada en Occidente (todos los ganglios del nivel 1, 2 y 3).

La clasificación japonesa de 2010 elimina la localización del tumor primario para definir los diferentes niveles ganglionares y establece el criterio nuevo del tipo de gastrectomía.

Otra cambio es el concepto de la eliminación de la linfadenectomía D3, que aumentaba la morbilidad sin mejorar la supervivencia respecto a la D2.

Los tumores gástricos que invaden el esófago, debe añadirse en la linfadenectomía los grupos 110 en la D1 y los grupos 19, 20, 110 y 111 en la linfadenectomía D2.

La esplenectomía se sigue incluyendo al realizar una linfadenectomía D2 en los tumores mayores de T2 de tercio proximal, en los que se realiza una gastrectomía total. En ensayos japoneses se estudia la posibilidad de evitar la esplenectomía sin afectar la supervivencia, en este tipo de tumores.

Cáncer Gástrico	M0					M1 Metast. Citol. +
--------------------	----	--	--	--	--	---

Figura 17

Estadios TNM 7ª edición 2009

1.9 TRATAMIENTO

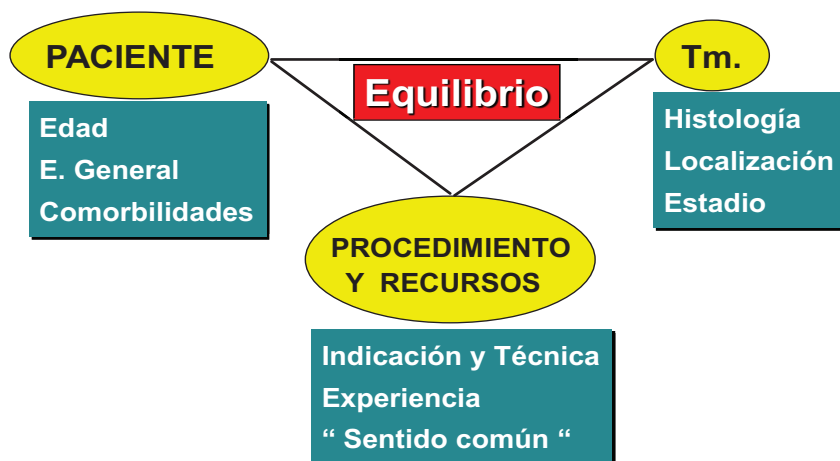
TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO*Intención "curativa" o "paliativa"*

Figura 18: Esquema tratamiento

1.9.1 Tratamiento Quirúrgico

La resección es la principal opción terapéutica en el tratamiento del cáncer gástrico. La cirugía con intención curativa debe perseguir una resección con ausencia de tumor residual (R0), bordes libres y linfadenectomía adecuada. Incluso las cirugías resectivas paliativas, sin contraindicaciones severas, ayudan a mejorar la calidad de vida del paciente y aumentan ligeramente la supervivencia.

Solo en casos con riesgo elevado por comorbilidades asociadas y en enfermedad tumoral extensa, la opción es restrictiva. En ocasiones la hemorragia u obstrucción hacen reconsiderar la indicación de una cirugía paliativa.

Hay que tener en cuenta situaciones terapéuticas diferentes en función del estadio tumoral.

Se debate en la literatura las opciones terapéuticas en el caso de carcinoma precoz, con abordajes quirúrgicos que garanticen el máximo resultado con la menor agresión posible (resección mucosa endoscópica, resecciones parciales). Por el contrario en el cáncer avanzado, muchos autores insisten en la indicación de realizar la cirugía resectiva más extensa posible.

En la actualidad, se considera que el tratamiento del cáncer gástrico debe de tener un enfoque multimodal, aunque se reconoce el papel protagonista al tratamiento resectivo quirúrgico, capaz de influir sensiblemente en los resultados en términos pronósticos (Figura 18).

La introducción de la quimioterapia y radioterapia en el tratamiento del cáncer gástrico (excluyendo los tratamientos paliativos), tienen el objetivo de reducir la presencia de enfermedad residual.

La adyuvancia y neoadyuvancia persiguen un fin común que es la curación

La adyuvancia pretende eliminar las células tumorales residuales después de una intervención, y la neoadyuvancia la de reducción de estadio del tumor y por tanto aumentar la posibilidad de resección con intención curativa.

La adecuada estadificación del tumor resulta ser el factor determinante en la elección de la estrategia terapéutica más adecuada al paciente. Por este motivo se analiza el tratamiento del cáncer gástrico en función de su división por estadio.

En el carcinoma precoz hay que tener en cuenta la posibilidad de multicentricidad, la existencia de metástasis ganglionares al afectarse la submucosa y su buen pronóstico. Se realizaran resecciones con margen adecuado que permitan una mejor funcionalidad.

Las principales guías acuerdan en utilizar tratamientos conservadores como la resección mucosa endoscópica (EMR) y la resección local laparoscópica (LLR), solo en los carcinomas gástricos muy precoces sin afectación ganglionar. En otras situaciones se recomienda la gastrectomía asociada a una linfadenectomía más o menos extensa.

1.9.1.1 Resección endoscópica mucosa (EMR) y disección submucosa endoscópica (ESD):

La *EMR* es un procedimiento endoscópico que consiste en la extirpación del tracto de mucosa afecto por el carcinoma gástrico precoz (106, 107, 108). La curación por esta técnica está condicionada a que no exista afectación en la pieza de la submucosa que aumentaría la posibilidad de difusión a los ganglios (porcentajes entre 1 a 20%) (109,110). En estos casos se realizará una gastrectomía con linfadenectomía (111).

En Japón, gracias a la elevada tasa de carcinomas precoces detectados en los estudios de cribado poblacional, se ha intentado establecer las características del tumor que más se pueden asociar a la presencia de metástasis ganglionares (tamaño tumor, Borrmann, diferenciación, signos microscópicos de afectación linfática) (112, 113, 114, 115, 116, 117), para aumentar lo más posible el porcentaje de pacientes que se puedan beneficiar del tratamiento endoscópico. Con el resultado de estos trabajos, la indicación de la mucosectomía endoscópica ha sido ampliada. De la *EMR* de neoplasias mucosas de diámetro máximo de menos de un centímetro y no ulcerada, se ha pasado a las *EMR* de las que llegan hasta 3 centímetros con infiltración hasta la capa superficial de la submucosa (110,118).

Ono et al, publican en 2001 una serie de 445 pacientes con carcinoma precoz sometidos a *EMR*, inferiores a 3 cm, no ulcerados, bien a moderada diferenciación (se excluye los de afectación de la submucosa), con baja tasa de morbilidad, seguimiento a 38 meses, y sin mortalidad, aconsejando la *EMR* como tratamiento de elección en los cánceres precoces confinados a la mucosa (119).

La introducción de la *ESD* ha permitido una ampliación de las resecciones en el tratamiento endoscópico del cáncer precoz al permitir la disección de lesiones hasta 3 cm, ulceradas y con un grado de infiltración que llega al plano más superficial de la submucosa, aunque puede aumentar el riesgo de complicaciones como el sangrado y la perforación, como demuestran muchos estudios realizados en centros de alta especialización (7-8%) (120, 121, 122).

Los buenos resultados a favor de la *EMR* y *ESD* en Oriente siguen siendo debatidos en Occidente, sobre todo por la escasa experiencia sobre el tema, los trabajos europeos y americanos son escasos y de series pequeñas (123), y por la falta en la literatura de estudios randomizados controlados de comparación entre técnicas endoscópicas y cirugía convencional (124).

1.9.1.2 Resección local laparoscópica.

Con el desarrollo de las técnicas laparoscópicas a partir del inicio de los años noventa, se introduce el concepto de resección local laparoscópica (125) para el cáncer gástrico precoz sin afectación extraserosa ni ganglionar. Bajo esta definición se integran dos procedimientos diferentes, *Laparoscopic Wedge Resection (LWR)* y *Laparoscopic Intragastric Resection (LIR)*.

Estos dos procedimientos han sido descritos ampliamente en la literatura (125,126), tienen una indicación diferente según la localización del tumor primitivo. Para neoplasias de la curvatura mayor o de la pared anterior del estómago está más justificada la resección de una porción que contenga todo el espesor de la pared gástrica mediante *LWR*, para el tumor localizado en la pared posterior o en el tercio superior, de peor acceso laparoscópico, está más indicado el abordaje intragástrico *LIR*.

Estos dos procedimientos se suelen asociar a la biopsia del ganglio centinela, que nos pueda dar más información de la necesidad de la linfadenectomía a realizar. Este concepto fue introducido por Morton en 1992 (127) y aplicado con éxito en el cáncer de mama y el melanoma. Hay estudios opuestos, a favor y en contra del ganglio centinela en los tumores sólidos gastrointestinales (128, 129, 130, 131). En el caso del estómago se debe a la complejidad del drenaje linfático. No hay acuerdo en el tipo de trazador a utilizar, el tiempo de administración y en el método de identificación de los ganglios linfáticos marcados. Kitagawa et al (129, 131, 132), están entre los primeros en introducir esta técnica en los tumores menores de 4 cm y que no han sido tratados por resección mucosa endoscópica (*EMR*), utilizan un radiomarcador y un colorante vital.

Obtienen resultados satisfactorios hasta en el 97%.

Contra esta opinión están los que defienden que la obstrucción de un vaso linfático puede condicionar un drenaje aberrante y la aparición de las denominadas “skip metástasis”.

Isozaki et al (133), refieren un porcentaje de falsos negativos para los tumores T1 del 29% para la técnica del ganglio centinela, lo que traduce el verdadero problema fisiopatológico que es el punto crítico de esta técnica.

1.9.1.3 Gastrectomía subtotal y total

La resección parcial o total del estómago sigue representando el centro del algoritmo del tratamiento del cáncer gástrico no metastásico. Desde el inicio de las primeras gastrectomías hace más de cien años, hasta hace poco, continuaba la controversia sobre la necesidad de extensión de la resección gástrica. En un estudio de 1988 en 62 centros europeos, sobre 16594 pacientes, se evidenciaba que el 44% de los cirujanos en presencia de una neoplasia antral de tipo difuso de Lauren, realizaban una gastrectomía total (69). En Estados Unidos, según los datos del registro del American College of Surgeons de 1993, el 19% de los pacientes con cáncer del tercio distal del estómago, era candidato a una gastrectomía total (134). Según la literatura internacional el margen de seguridad en la resección se debe situar a 6 cm en el tumor de tipo intestinal y a 8 cm en el de tipo difuso (135, 136, 137, 138, 139). Este margen se puede conseguir también en una gastrectomía subtotal correctamente realizada, tanto en un tumor de tercio inferior como en algunos de tercio medio.

Es por esto que la gastrectomía total de principio propuesta por McNeer et al en 1974, nunca ha tenido un consenso unánime en la literatura científica internacional (140).

Numerosos estudios comparativos entre gastrectomía total y subtotal no han evidenciado diferencias significativas, en términos de complicaciones postoperatorias y en los resultados (141, 142, 143, 144, 145, 146). Finalmente el trabajo de 1999 de Bozzetti et al (147), en un estudio multicéntrico comparando los dos tipos de gastrectomía, sobre 1372 pacientes con tumores gástricos distales, no evidenciaba ninguna diferencia en términos de morbilidad y mortalidad postoperatoria ni de supervivencia. Además la gastrectomía total se asociaba a un peor estado nutricional y peor calidad de vida con respecto a la subtotal, por lo que el estudio concluye que la gastrectomía subtotal es la técnica de elección en los tumores medio-distales gástricos (148, 149, 150, 151)

En la mayor parte de los tumores de cuerpo se realiza una gastrectomía total, salvo en aquellos pequeños de curvatura mayor que permitan conservar estómago proximal, ya que aporta mejor calidad de vida.

En los tumores distales no suele haber problema con el margen superior, pero en ocasiones plantea más problemas el inferior al no poder sobrepasar los 3 cm en el duodeno.

La gastrectomía total sigue siendo la técnica de elección indiscutible para los tumores del tercio superior gástrico. A pesar de esto se describen técnicas de resección parcial, sobre todo en los tumores del cardias, con esofagogastrectomías polares superiores (152, 153, 154, 155, 156), que no se pueden considerar una alternativa a la gastrectomía total (suelen conllevar una escasa linfadenectomía).

Los tumores del cardias (en la 7ª edición considerados como tumores esofágicos), presentan un tratamiento dispar, desde la gastrectomía total en los Siewert tipo III, esofaguetomía y gastrectomía en el Siewert tipo I, y por último los de tipo II depende muchas veces de la decisión del cirujano ante el caso en concreto. En algunos casos es preciso realizar esofagogastrectomía total e interposición de colon (Figuras 19 y 20).

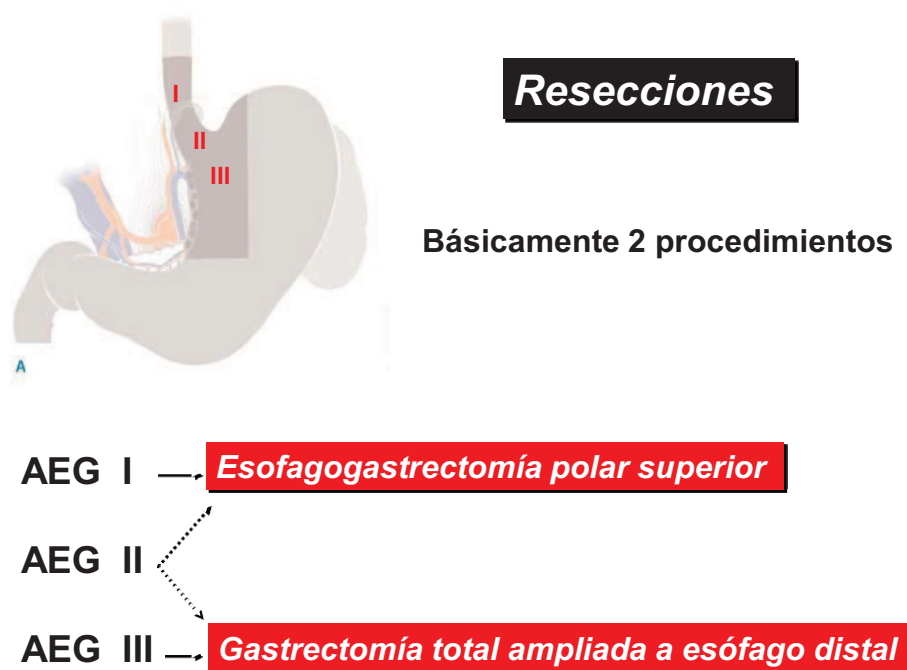


Figura 19: Tumores de cardias. Clasificación de Siewert

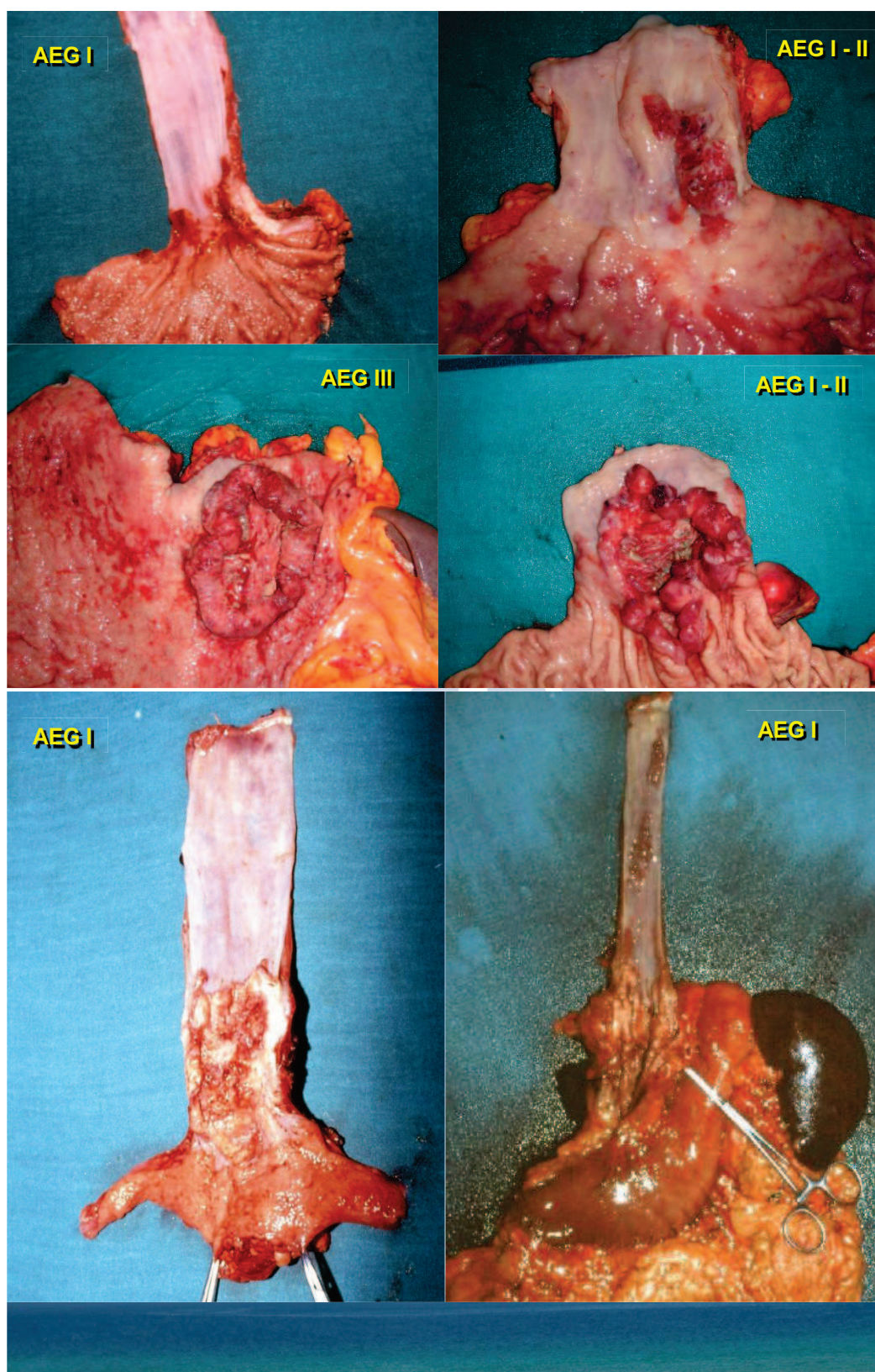


Figura 20: Tumores de cardias

En Japón, se realizan resecciones con preservación pilórica (PPG) en tumores de tercio medio bien diferenciados, con tamaño inferior a 3 cm, que afectan a mucosa o submucosa y en los peor diferenciados deprimidos si son hasta 3 cm en la mucosa y 1 cm en la submucosa, añadiendo una linfadenectomía de los ganglios perigástricos, de la gástrica izquierda y hepática común (Figura 21) (157, 158)

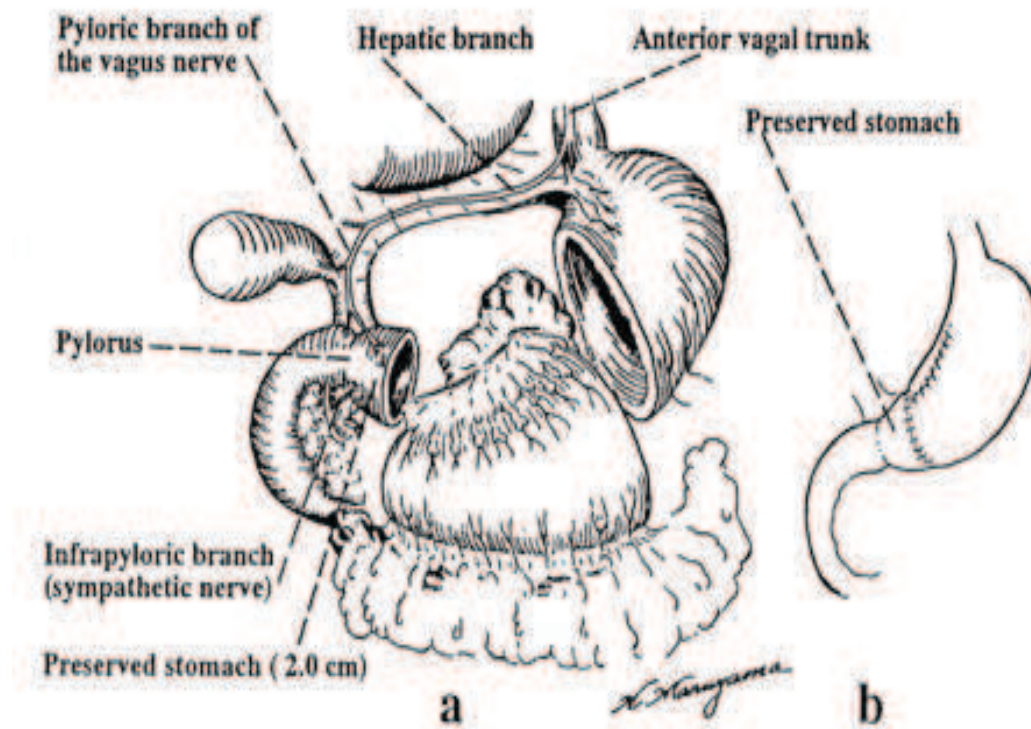


Figura 21: Resección gástrica con preservación pilórica (PPG)

Para la reconstrucción gástrica hemos de buscar aquella que aporte una mejor funcionalidad y mejor calidad de vida. En las gastrectomías subtotales la reconstrucción más frecuente es la Y de Roux (el Bilroth II está en declive). En la gastrectomía total ocurre lo mismo y es la Y de Roux la más utilizada, aunque también existen técnicas con pseudoreservorios como las de Tanner o la de Nakayama (interposición de asa yeyunal, para las gastrectomías totales en tumores de tercio superior de buen pronóstico y en pacientes más jóvenes) (Figura 22).

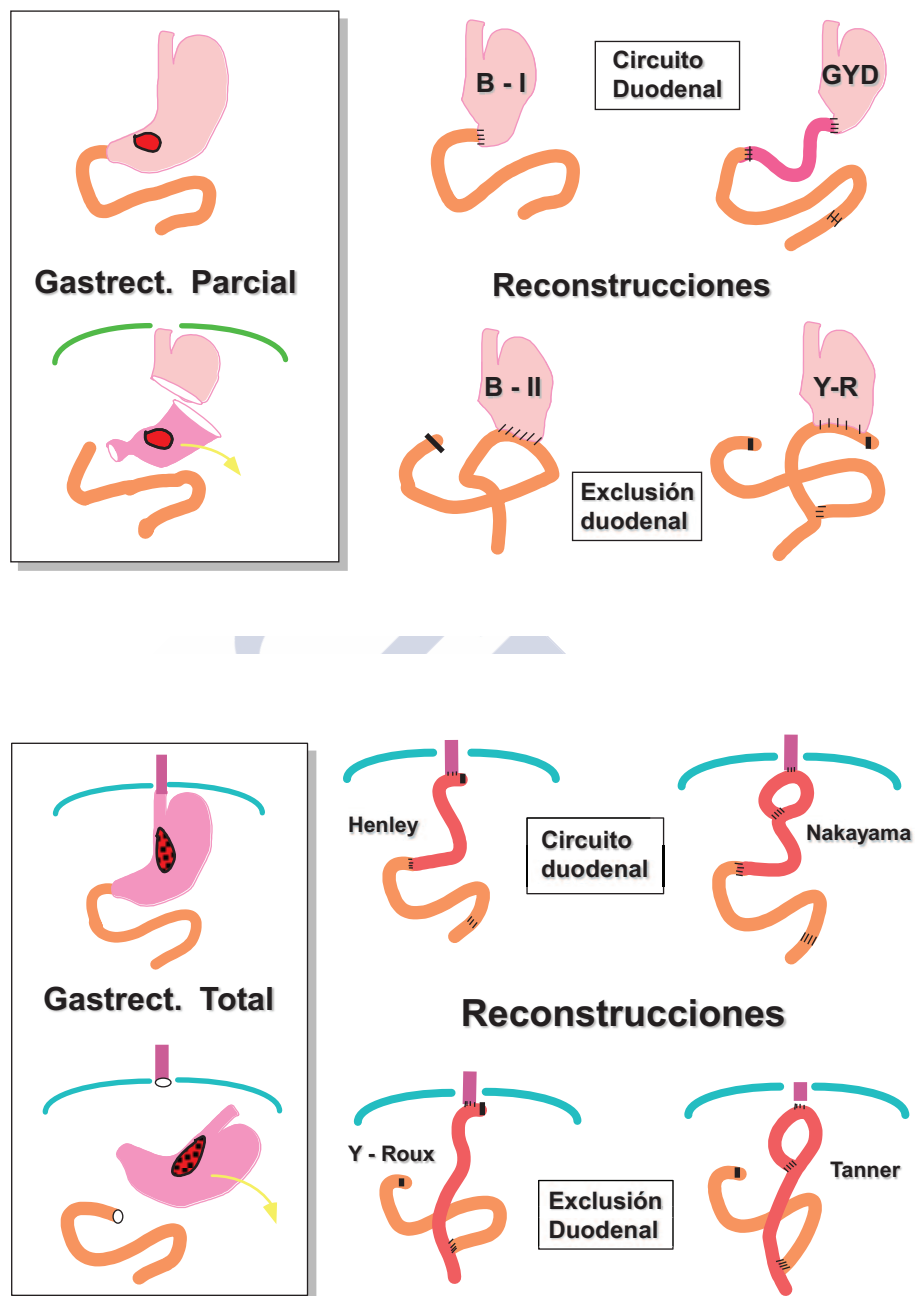


Figura 22: Tipos de reconstrucciones

1.9.1.4 Linfadenectomía:

En el 60% de los carcinomas gástricos existe la posibilidad de afectación metastásica ganglionar, esta observación y la consideración pronóstica que esto conlleva, constituye el fundamento de la importancia de la linfadenectomía asociada a la gastrectomía. En los múltiples estudios sobre la extensión de la linfadenectomía, no existe consenso unánime sobre el tipo que se debe realizar (D1, D2). Las continuas modificaciones del sistema de clasificación tumoral en relación al parámetro N ganglionar, confirma por qué esta cuestión sigue estando debatida.

En Japón la D2 sigue siendo la linfadenectomía de rutina, con una mortalidad operatoria en algunos centros inferior al 1% (en Occidente en estudios prospectivos alemanes, holandeses y británicos fue superior al 10%).

Estos estudios realizados por Roder, Bonenkamp y Cuschieri, (96, 159, 160) con desigual información, no clarificaban el problema y solo el estudio alemán apreciaba un beneficio de la D2 para los estadios II y IIIA. En Occidente sigue sin estar claro este concepto, y aunque se acepta que la D2 estadifica mejor el tumor y por tanto su pronóstico, no está clara su ventaja sobre la D1, sobre todo en relación a la morbilidad asociada a la misma. Por ello siempre se concluye que debe ser realizada en función de las características del paciente y sobre todo de la experiencia del equipo quirúrgico.

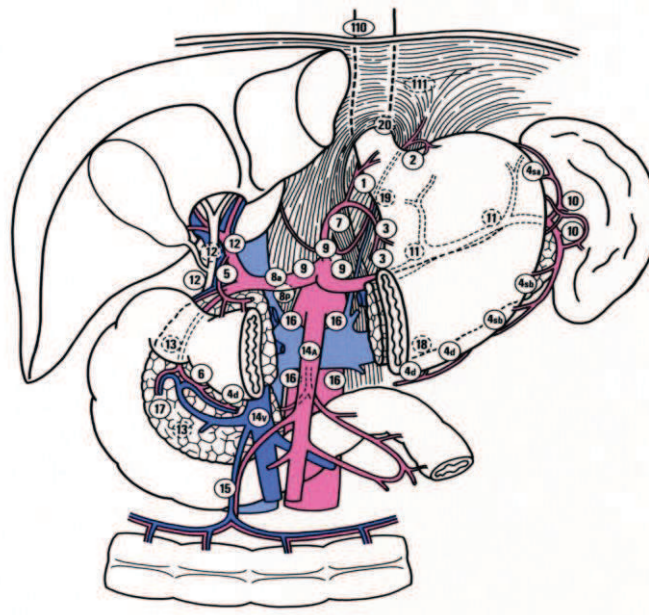


Figura 23: Niveles ganglionares

En un estudio publicado por McCulloch et al a través de la Cochrane en 2006 (161), sobre la técnica de disección ganglionar en la que se compara la D1 sobre la D2, a partir de 19 estudios seleccionados y analizados, se concluye que:

- Los beneficios de la D2 no han conseguido probarse.
- La D2 debe de realizarse por especialistas entrenados, con bajas tasas de mortalidad.
- La D2 puede ser el tratamiento de elección en estadios intermedios (II y IIIa) en pacientes sin alto riesgo respetando si es posible bazo y páncreas.
- La D1 debe realizarse en pacientes de alto riesgo, en cáncer precoz y cuando el cirujano no está entrenado en la D2.
- La gastrectomía por cáncer debería concentrarse en unidades con experiencia.
- Se necesitan nuevos estudios con mayor rigor e información en la selección de casos y cirujanos.

Siewert en 1998 recomendaba que la linfadenectomía D2 debiera de incluir al menos 25 ganglios para un correcto análisis del estadio tumoral.

A pesar del gran número de publicaciones sobre el valor de la linfadenectomía en el cáncer gástrico, en Occidente no existe consenso unánime sobre el tipo a realizar (Figura 23) (162 a 183).

1.9.1.5 Esplenectomía y Pancreatectomía:

La esplenectomía se reserva para los tumores de la curvadura mayor y tercio superior. Se intenta preservar el efecto inmunológico de la esplenectomía, y realizar cuando está indicado, la linfadenectomía de los ganglios del hilio esplénico, técnica de difícil ejecución en muchos pacientes occidentales con un mayor IMC que los orientales (184, 185).

La resección pancreática tiene mucho menos predicamento y se reserva a reducidos casos de infiltración directa. Igualmente se propone la linfadenectomía retropancreática sin necesidad de resección de la glándula (186). La pancreatectomía es el factor que tiene más impacto en la mortalidad operatoria, tanto en Oriente como en Occidente (figura 24).

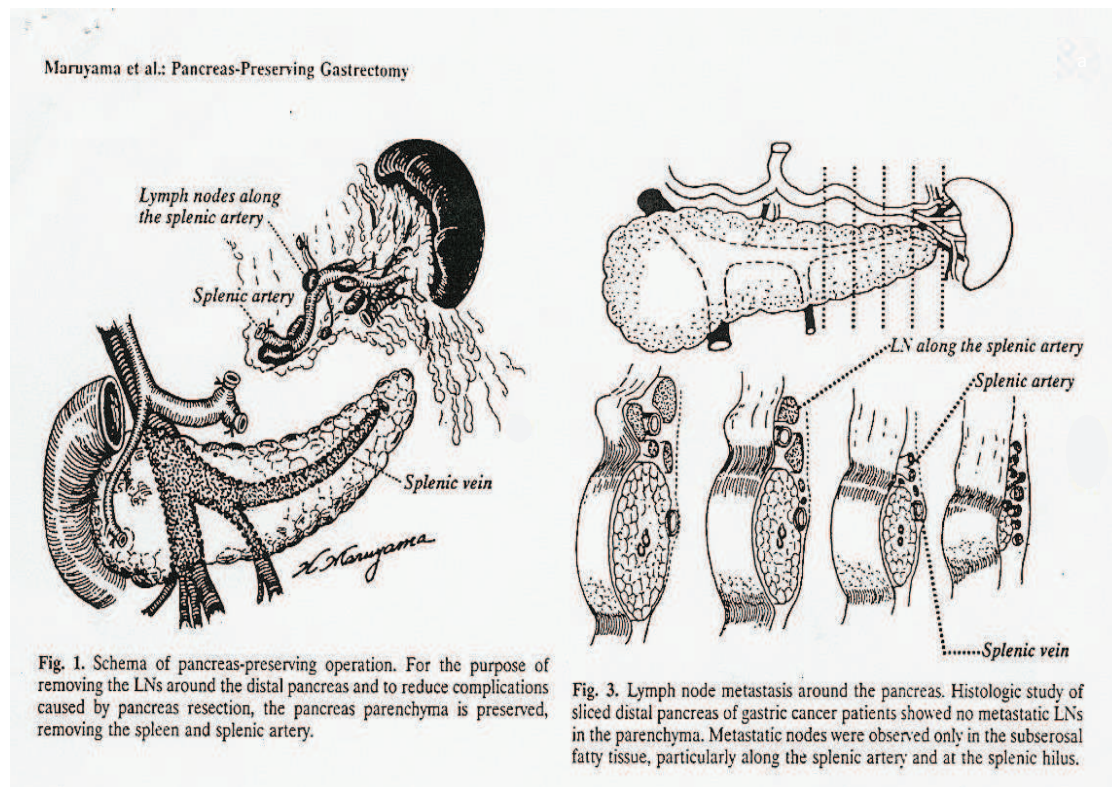


Figura 24: Linfadenectomía con preservación pancreática

1.9.1.6 Cáncer gástrico localmente avanzado:

Sigue siendo discutible la extensión de la resección en los tumores localmente avanzados que infiltran órganos adyacentes, en ausencia de metástasis.

En ocasiones es necesaria la resección de órganos vecinos infiltrados por contigüidad como es el caso del lóbulo hepático izquierdo, el colón transverso o los pilares diafragmáticos. Siewert en un artículo de 1998 (187) evalúa la importancia de la resección quirúrgica en el tratamiento del cáncer gástrico en 1654 pacientes resecados, de los que 45% tenían una neoplasia T3-T4, y en el 68% presentaban metástasis ganglionares, el 71,5% se beneficiaron de una cirugía R0, este dato se traducía en una supervivencia a 10 años del 36% (contra el 26% registrado en los pacientes con una cirugía no curativa). Este porcentaje era menor si se consideraba solo a los pacientes con enfermedad localmente avanzada resecable. El tratamiento de estos pacientes sigue siendo una indicación no aclarada en la literatura.

Las desventajas de las gastrectomías con exéresis de otros órganos adyacentes (páncreas y bazo con más frecuencia) han sido referidas desde finales de los años noventa en los resultados de los “trials” randomizados sobre la extensión de la linfadenectomía

(159,160), en los que se relata que la resección multiorgánica expone a una tasa de morbilidad más elevada y no aporta ningún beneficio en términos de supervivencia. Estudios de series amplias no han confirmado las diferencias señaladas sobre la morbilidad pero han confirmado ausencia de beneficio en términos de supervivencia en la exéresis multiorgánica con respecto a gastrectomía únicamente (188,189).

Martin et al (99), refieren un aumento de la tasa de resección R0 en los tumores localmente avanzados, con resección multiorgánica, (sin incremento de la morbilidad), con respecto a los casos en los que se realiza solo la gastrectomía (64% versus 56%), con una supervivencia media de 63 meses para el primer grupo con respecto a 32 meses en el segundo. Estos resultados justifican el gesto de las resecciones ampliadas en los tumores avanzados con afectación de órganos adyacentes.

1.9.1.7 Resección Laparoscópica:

En 1992 se inicia tímidamente el acceso laparoscópico al estómago, con una resección por úlcera practicada por Peter Goh en Singapur. La primera resección por cáncer fue publicada por Oghami en el mismo año. En Europa, S. Azagra realiza en 1993 la primera gastrectomía por cáncer y Kitano en 1994 reporta una gastrectomía por cáncer con linfadenectomía. Desde entonces se han multiplicado las publicaciones en las que se describe la cirugía del cáncer gástrico por laparoscopia, con seguridad y adecuada técnica oncológica. Se ha de tener en cuenta la difícil curva de aprendizaje, añadida a la necesaria concentración de casos en un equipo con especial dedicación a esta patología. El acceso laparoscópico no debe restar ninguno de los conceptos terapéuticos oncológicos establecidos en el tratamiento quirúrgico clásico por vía laparotómica.

Los beneficios de la cirugía laparoscópica en el cáncer gástrico en comparación a la cirugía abierta, están en relación con menor estancia postoperatoria, menor dolor y mejores resultados estéticos, y no existen diferencias desde el punto de vista de las tasas de morbilidad (190 a195).

1.9.1.8 Tratamientos quirúrgicos paliativos:

Como se ha comentado anteriormente, la mejor paliación en ausencia de contraindicaciones, es la resección con márgenes sanos. Lo que pretende la cirugía paliativa es aliviar síntomas y mejorar la calidad de vida, y en la medida de lo posible, la supervivencia. Es importante la selección del paciente. Cuando no es posible la resección, cirugías

de derivación con transección y exclusión gástrica, mejoran el vaciado de las gastroenterostomías clásicas y la calidad de vida del paciente (Figura 25).

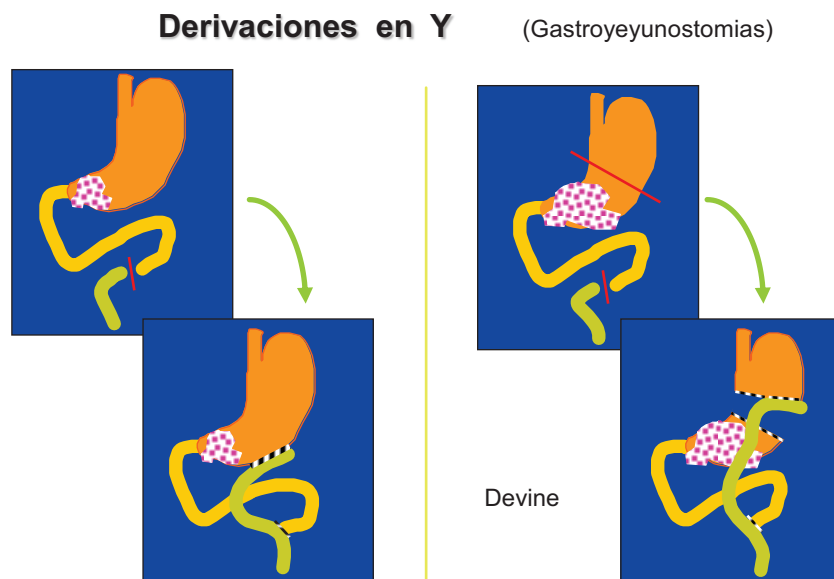


Figura 25. Tipo de derivaciones gástricas

Las endoprótesis también ocupan su lugar en los casos irresecables, precariedad del paciente y con componente obstructivo, sobre todo en los tumores de cardias, en los distales funcionan peor (Figura 26).

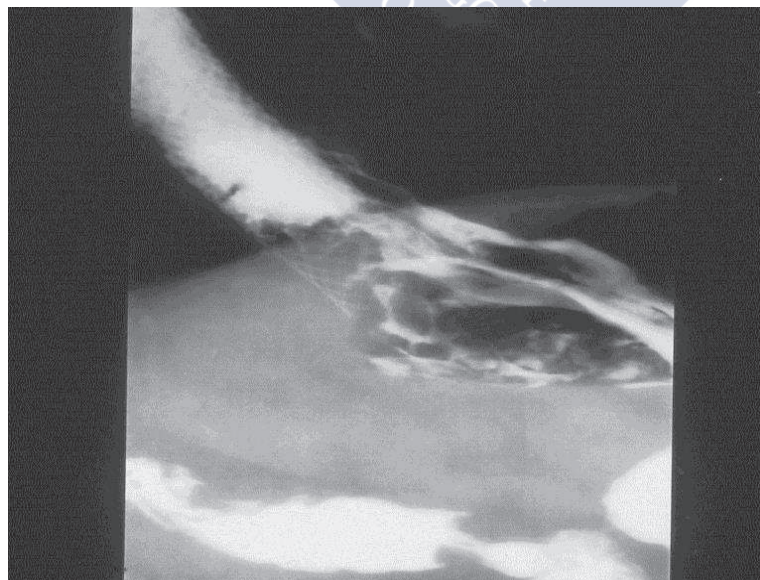


Figura 26: Endoprótesis radiológica

1.9.1.9 Recidiva del cáncer gástrico:

Casi la mitad de los pacientes operados presenta recidiva de la enfermedad en ausencia de tratamiento complementario postoperatorio. La más frecuente es la recidiva locorregional (40-65%), con siembra peritoneal, recurrencia anastomótica y ganglionar. Son más raras las recidivas hematógenas o linfáticas a distancia, extraabdominales. Uno de los factores predictivos de riesgo de recidiva es la existencia de ganglios infiltrados y su número. Otros factores son la afectación de la serosa, el Borrmann, la citología del lavado peritoneal positiva y el estadio. En pocos casos se puede realizar una cirugía de rescate (1%).

1.9.2 Tratamiento médico

1.9.2.1 Neoadyuvancia:

Las tres más importantes sociedades oncológicas europeas, ESMO (European Society for Medical Oncology), ESSO (European Society of Surgical Oncology) y ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) enfatizan sobre la importancia del tratamiento multidisciplinario para el cáncer gástrico, neoplasia que ocupa el sexto lugar en los diagnósticos por cáncer y es la cuarta causa más común de relación entre cáncer y mortalidad (196, 197).

El objetivo que persigue es aumentar, como ocurre en el cáncer de recto, la reseabilidad y disminuir la recidiva. En definitiva intentar conseguir una disminución del estadio.

En la fase preoperatoria, la integridad anatómica de la vascularización del estómago, permite un mejor flujo de las drogas quimioterápicas hacia la lesión tumoral. Además el paciente no se encuentra afectado por las secuelas de la intervención.

Los puntos a discusión en la indicación de la neoadyuvancia son, la selección del paciente y la evaluación de la respuesta y su correlación con la supervivencia. Para la selección del paciente candidato es fundamental un adecuado estadiaje preoperatorio. Para la evaluación de la profundidad de infiltración, TAC, ecoendoscopia y laparoscopia nos dan una información fiable, no se puede decir lo mismo para la cualificación de la afectación ganglionar, que sigue siendo el punto débil del estadiaje preoperatorio. La posibilidad de evaluación en la pieza quirúrgica de la respuesta al tratamiento neoadyuvante, ha inducido a algunos autores a establecer un “grading” de respuesta patológica (198). Cuando la respuesta patológica es completa (ausencia de tejido neoplásico en la anatomía

patológica del lecho tumoral), muchos trabajos han publicado una correlación con una mejor supervivencia a distancia. Para las respuestas de tipo intermedio todavía no está validado (199, 200).

A la espera de encontrar un esquema terapéutico capaz de inducir una elevada tasa de respuesta completa o de validar instrumentos predictivos de respuesta (PET, TAC, estudios biomoleculares), que permitan seleccionar antes o durante la terapia a los pacientes que puedan responder a la misma, se continúa en la búsqueda de asignar una categoría pronóstica más adecuada a la respuesta histopatológica.

Se han desarrollado distintos estudios de fase III, con nivel de evidencia I, entre los que destaca el *MAGIC* trial (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemoteraphy) (201), que pretendía evaluar el efecto de la quimioterapia perioperatoria en la supervivencia global. Se utilizaba el esquema ECF (epirubicina, cisplatino y fluoracilo). Se consiguió con aceptable morbilidad, una supervivencia significativa a los 5 años del 36% frente al 23% del grupo de solo cirugía.

Estos resultados animaron a otros grupos a realizar estudios similares. Un planteamiento parecido es el del grupo francés del año 2007 (FNLCC/FFCD) con resultados similares. Otros ensayos recientes con epirubicina, cisplatino y capecitabina (en lugar del fluoracilo), y otro grupo al que se añade el bevacizumab.

Los resultados de estos ensayos se verán en unos años, pero hay grupos que ya proponen que en los pacientes con baja posibilidad de realizar una resección R0, estadiados por ecoendoscopia como T3-T4, no deben ser intervenidos de entrada, sino sometidos a neoadyuvancia. Posteriormente realizar la cirugía con linfadenectomía D2 o supra D1 (sin esplenectomía ni pancreatectomía). Si en la pieza se confirma la existencia de ganglios positivos u otros factores de riesgo, se completará el tratamiento con adyuvancia.

La eficacia de la quimioterapia preoperatoria puede depender de diversos factores que influyan en el grado de respuesta, así la localización tumoral, diferenciación, tipo histológico, se describen en publicaciones como factores asociados a la respuesta (202, 203). Distintos estudios obtienen conclusiones diferentes sobre la morbilidad postoperatoria después de la quimioterapia. Es fundamental que la linfadenectomía realizada sea D2 (204, 205, 206), ésta es una de las críticas que se hace tanto al estudio *MAGIC* en el que la linfadenectomía D2 solo se realizó en el 40% de los casos, como al trial de la FFCD en el que la media de los ganglios extirpados fue de 19.

La quimioterapia neoadyuvante (*MAGIC*) consta de tres ciclos preoperatorios y tres postoperatorios, cada ciclo de tres semanas consiste en: Epirubicina 50 mg/m² en

bolo IV el día 1, Cisplatino 60Mg/m² IV con hidratación el día 1 y 5-Fluoracilo 200mg/m² diario por 21 días en infusión continua. Se realizan modificaciones cuando se produce mielosupresión o trombocitopenia, y de fluoracilo en caso de estomatitis, síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmar-plantar) y diarreas. En pacientes con cardiopatía isquémica, se valorará la fracción de eyección por ecocardiograma, si es menor del 50%, no se debe administrar epirubicina.

Los estudios de fase II para la radioquimioterapia neoadyuvante, han demostrado algunos resultados pero están a la espera de conclusiones definitivas con series más amplias (207,208).

1.9.2.2 Adyuvancia:

La terapia adyuvante como complemento de la cirugía apunta hacia una completa “esterilización” de la enfermedad con la destrucción de las células neoplásicas eventuales en circulación. El efecto deseado es evitar o retardar la recidiva de la enfermedad y determinar una mejoría de la supervivencia.

Sobre la adyuvancia también existen temas controvertidos como indicación, momento tras la cirugía, por cuanto tiempo y el esquema terapéutico.

Es el estándar de tratamiento con más difusión en Occidente tras la cirugía, se trata del *Intergroup 0116*, más conocido como *McDonald* (209,210). A los pacientes a los que se les ha realizado una cirugía R0, la quimioradioterapia postoperatoria ha aumentado de forma significativa la supervivencia. Las críticas a este estudio vienen porque en muchos casos el nivel de linfadenectomía era inferior a una D2 y la quimioradioterapia solo compensaría el subtratamiento quirúrgico (lo más frecuente en Occidente). A pesar de ello se sigue considerando la piedra angular del tratamiento radioquimioterápico en la adyuvancia del cáncer gástrico.

La interpretación de los trabajos sobre la terapia adyuvante es dificultosa a causa de la falta de homogeneidad de los tratamientos quirúrgicos, en particular de la linfadenectomía.

Hoy se asume que el tratamiento multimodal mejora los resultados del tratamiento quirúrgico aislado, estableciéndose varios supuestos:

Pacientes con resección R0, con linfadenectomía supra D1/D2. Si el tumor es hasta T2 y los ganglios negativos, no precisan adyuvancia. Si la linfadenectomía fue menor a supra D1/D2, existen menos de 15 ganglios en la pieza o el índice ganglionar es desfavorable, se debe de aplicar adyuvancia.

Los estadios localmente avanzados de la enfermedad (T3-T4 o N positivos), son los que mayormente se benefician de un tratamiento antitumoral postoperatorio que se debe iniciar no más tarde de las 4 a 8 semanas desde la exéresis quirúrgica (211,212).

En las últimas décadas se han empleado distintos tipos de drogas quimioterápicas pasando desde el Thiotepa y la 5-Fluorodeoxyuridina (213,214), a combinaciones de 5-Fu y Nitrosurea (215, 216, 217, 218, 219), o asociación de 5-FU y Mitomicina C (220 a 224), 5-Fu y antraciclinas (225 a 231). Los resultados de estas combinaciones han sido poco satisfactorios y solo raramente han documentado una mejoría significativa de la supervivencia.

La radioquimioterapia adyuvante (McDonald) (209,210) se inicia entre 20 a 40 días posterior a la cirugía, con 425 mg/m² de fluoracilo al día y 20 mg/m² día y durante 5 de leucovorin. La radioterapia se inicia 28 días después del inicio del primer ciclo de quimioterapia. Consiste en 4500 GY a 180 cGy diarios, 5 días a la semana (25 sesiones), aplicada sobre el lecho tumoral, los ganglios regionales y dos centímetros más allá de los márgenes distal y proximal de la resección. Se continúa con fluoracilo y leucovorin en las mismas dosis en los primeros 4 y 3 últimos días de la radioterapia. Al mes de completar la radioterapia se administran dos ciclos de 5 días de fluoracilo y leucovorin separados por un mes.

En Japón la situación es diferente, allí se obtienen con la gastrectomía y linfadenectomía D2, los mejores resultados (sin ninguna adyuvancia), con supervivencias a 5 años (71%), superiores a las que se obtienen en Occidente. Realizan estudios sobre adyuvancia como el uso de fluopirimidina oral que parece que mejora los resultados con respecto a la cirugía sola (232).

1.9.2.3 Inmunoterapia:

La estimulación del sistema inmunitario mediante preparados de derivación bacteriana, incrementando los mediadores citoquímicos de la respuesta inflamatoria, podía ser de ayuda en fase adyuvante en determinar una barrera “inmunitaria” a la difusión de la neoplasia. El estudio más relevante sobre este tema es el de Sakamoto et al (233) es un metaanálisis sobre el uso de un extracto de estreptococo (OK 432), en adición a la Mitomicina C después de gastrectomía curativa. Los autores relatan una mejoría significativa de la supervivencia en los pacientes tratados con quimioinmunoterapia con respecto a los tratados solo con Mitomicina C.

Son resultados que requieren validación.

1.9.2.4 Quimioterapia intraperitoneal:

El fundamento de la quimioterapia intraperitoneal está en la elevada frecuencia de recidiva peritoneal en las neoplasias con afectación extraserosa. Fujimoto et al (234), en una publicación de 1999 compararon las curvas de supervivencia de 71 pacientes T3-T4 a los que se administró quimiohipertermia peritoneal con Mitomicina C después de cirugía, y 70 pacientes T3-T4 a los que se le hizo solo cirugía, relatando una disminución de la tasa de recidiva peritoneal en el grupo tratado con quimioterapia intraperitoneal, con una mejoría de la supervivencia (62% versus 49%). Resultados similares publicados por Yu et al (235). Yonemura et al (236), describen un beneficio de supervivencia cuando se aplica quimiohipertermia peritoneal más cirugía con respecto a cuándo se realiza quimioterapia intraperitoneal y cirugía o solo cirugía, con un factor pronóstico independiente para la hipertermia de la cavidad abdominal.

Los resultados orientales no se confirman en occidente por la ausencia de la quimioterapia hipertérmica (237, 238, 239).

1.9.2.5 Radioterapia intraoperatoria:

Ante los fracasos de la radioterapia sola en el tratamiento adyuvante del cáncer gástrico relatados en las publicaciones al inicio de los años noventa (226,240), con el fin de incrementar el control locorregional de la neoplasia, se introdujo el concepto de radiación intraoperatoria del lecho tumoral (IORT). A pesar de lo cual, las publicaciones en la literatura médica no concluyen sobre el beneficio de esta técnica (241, 242, 243).

1.9.2.6 Quimioterapia paliativa:

En los pacientes a los que no se ha podido realizar una cirugía con opción curativa o ante recidivas, existe la opción de la quimioterapia paliativa.

El concepto de terapia paliativa se funde en algunos casos con el de terapia neoadyuvante, a causa de la inesperada eficacia de algunos esquemas terapéuticos “paliativos”, capaces de inducir una regresión tumoral que permite el abordaje quirúrgico y posibilidad de resección (cirugía de rescate), con mejor supervivencia de los resecados con respecto a los que no se resecan. Persiste una tasa elevada de pacientes que no se benefician de esta terapia por falta de respuesta o progresión de la enfermedad.

Existen diferentes opciones terapéuticas con combinación de distintos quimioterápicos, por lo que sería deseable investigar la existencia de posibles biomarcadores que permitiesen individualizar los tratamientos.

Las combinaciones de 5 Fluoracilo/Cisplatino con o sin una Antraciclina, así como las combinaciones con Irinotecán y Docetaxel son opciones de tratamientos razonables en el cáncer gástrico avanzado.

Dadas las limitaciones de las combinaciones clásicas de quimioterapia en el tratamiento de los pacientes con cáncer gástrico avanzado, parece importante explorar el papel de nuevos citostáticos y de las nuevas dianas terapéuticas.

El Xeloda (Capecitabina) es un quimioterápico oral selectivo de gran eficacia, con una ventaja de supervivencia tanto en monoterapia como asociado a otros antineoplásicos. Xeloda se transforma en el antineoplásico 5-Fluoracilo directamente en el interior de la célula cancerosa, quedando así protegidas las células sanas.

Del 15% al 20 % de los cánceres gástricos sobre-expresan HER2, siendo candidatos a recibir terapias dirigidas con Trastuzumab (Herceptin*), se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Los pacientes cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta si se compara con los pacientes cuyos tumores no sobreexpresan HER2. El Trastuzumab inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2, además es un potente mediador de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). La sobreexpresión HER2 puede valorarse por técnicas inmunohistoquímicas en bloques tumorales fijados. La ampliación del gen HER2 puede detectarse usando hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (FISH) o hibridación *in situ* con sondas cromogénicas (CISH) de bloques tumorales fijados. Los pacientes se elegirán para ser tratados con Trastuzumab si muestran fuerte sobreexpresión de HER2, descrita como una calificación 3+ por la inmunohistoquímica o como resultado positivo por FISH o CISH.

Intensidad de tinción	Patrón de tinción	Sobreexpresión de HER2
0	No se observa tinción o la tinción de membrana se observa en <10 % de las células tumorales	Negativo
1+	Ligera/levemente perceptible, tinción de membrana en >10 % de las células tumorales	Negativo
2+	Tinción completa de la membrana débil a moderada en >10 % de las células tumorales	Débil a Moderada
3+	Tinción completa de la membrana de moderada a fuerte en >10 % de las células tumorales	Moderada a fuerte

Tabla 1: Determinación de HER2

El resultado se considera positivo por FISH si la relación entre el número de copias del gen HER2 por célula tumoral es mayor o igual a 2 veces el número de copias del cromosoma 17 o bien que el número de copias del gen HER2 por célula tumoral sea mayor de 4 en el caso de que no se emplee el cromosoma 17 como control. Se considera un resultado positivo por CISH si existen más de 5 copias del gen HER2 por núcleo en más del 50% de las células tumorales.

La adición de Herceptin* a la quimioterapia (Capecitabina o 5-Fluoracilo y Cisplatino), en el cáncer gástrico metastásico, incrementa la supervivencia en aquellos pacientes con sobreexpresión HER2 (3+ ó 2+/FISH+) respecto a los no tratados con Herceptin* y a los de baja expresión (0/1+ con FISH+) (244,245).





2. Justificación y Objetivos



2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Desde hace una década aproximadamente, diversos autores y publicaciones describen una disminución progresiva en las cifras de cáncer gástrico, a nivel occidental.

En Galicia, desconociendo la tasa real de incidencia del cáncer gástrico, se sabe según datos de la Dirección Xeral de Saude Pública, que desde 1980 la tasa de mortalidad ha pasado de los 35 casos/100.000 habitantes/año, para el hombre y en torno a 25/100.000/año en la mujer, a 23,4 y 16/100.000/año, respectivamente, expresado en tasas brutas y aplicado a todas las edades (Figuras 27). Esto supone ser la segunda causa de mortalidad por tumores digestivos tras el cáncer de colon, para ambos sexos, si bien la supervivencia tras el tratamiento en el cáncer gástrico es menor.

En occidente, la tasa de incidencia y la de mortalidad son próximas, esto viene a confirmar la letalidad de este tumor.

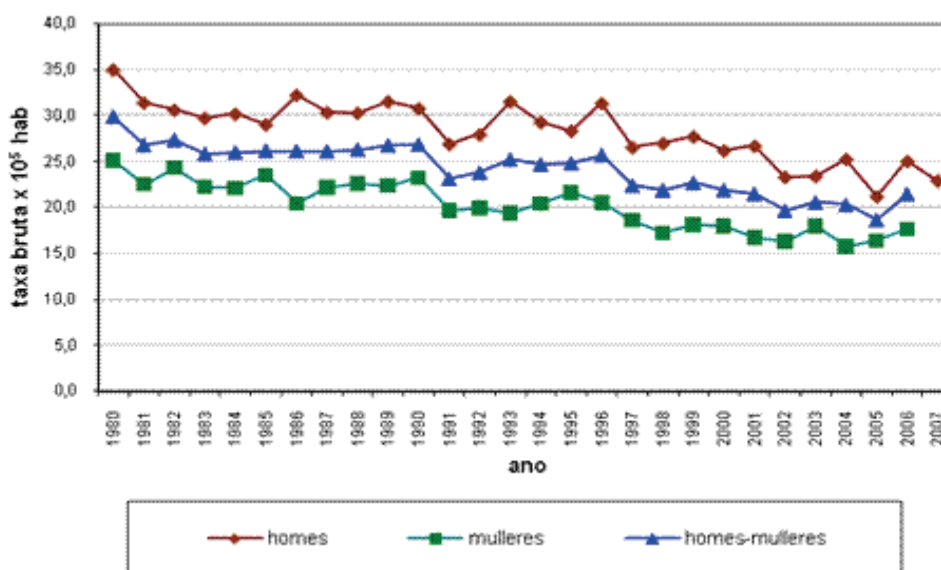


Figura 27: Tasa bruta anual por 10^5 habitantes por sexo. Periodo 1980-2007. Todas las edades. Galicia.

Según datos publicados en el Boletín Epidemiológico de Galicia (246) para el periodo 1980-2004, la mortalidad por cáncer gástrico en esta autonomía ha disminuido considerablemente, de tal forma que la probabilidad de morir por esta causa era, en el trienio 2000-2002, un 34% menor de lo que fuera en el trienio 1980-82, siendo este descenso muy similar para hombres y mujeres (Figura 28).

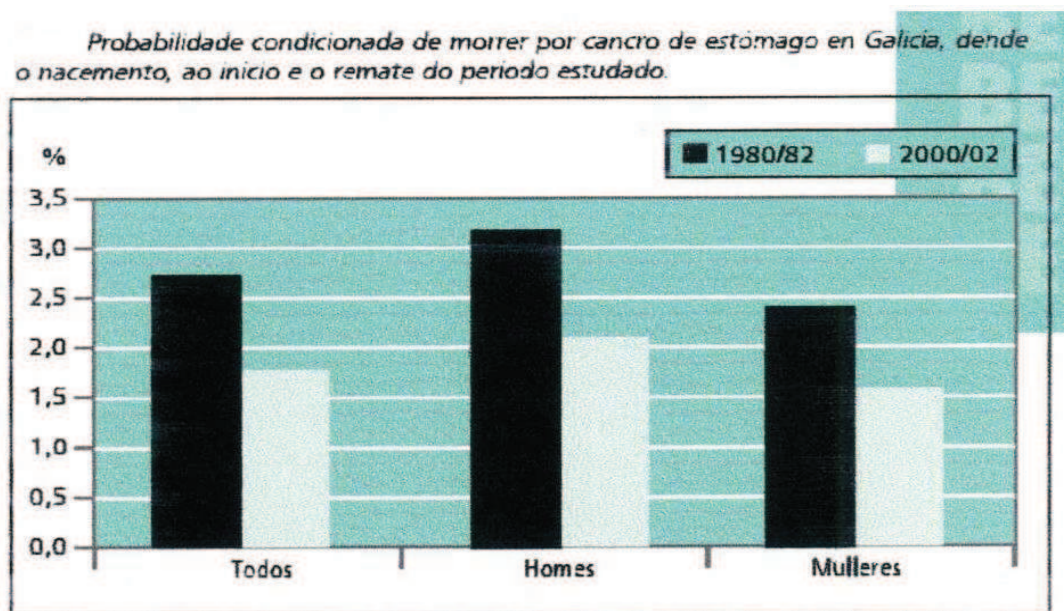


Figura 28. Probabilidade condicionada de morrer por cáncer gástrico en Galicia desde el nacimiento, al inicio y remate del periodo estudiado.

En España en el periodo 2006-2012, la mortalidad por cáncer gástrico ocupa el 5º puesto tras el de mama y próstata con una incidencia parecida, y los de colon y pulmón (Figura 29). Las tasas de incidencia oscilan entre 15 y 24 casos/100.00 habitantes año.

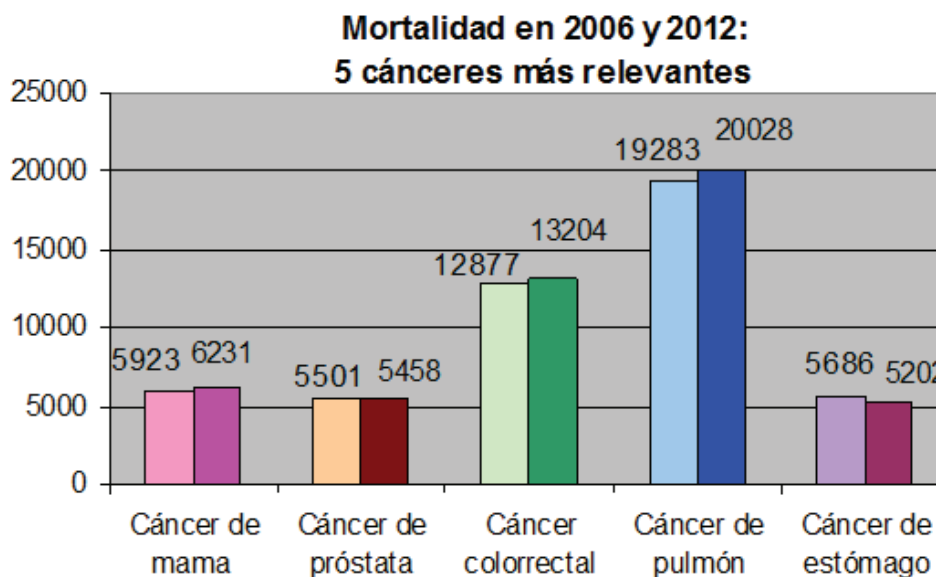


Figura 29: Mortalidad 5 cánceres más frecuentes en España (SEOM).

También en los últimos años han proliferado comunicaciones y publicaciones que intentan analizar y contrastar las diferencias de presentación y manejo del cáncer gástrico entre los países orientales, Japón y Corea fundamentalmente, y occidente (247, 248, 249).

La incidencia en los países citados es cinco a seis veces superior (250), lo que permitió que desde la década de 1960 se trabajase en desarrollar programas de screening en sujetos no sintomáticos y que se estableciesen reglas y protocolos uniformes en la asistencia a esta patología (251).

Actualmente, en Japón, más de dos tercios de estos enfermos se diagnostican en estadio inicial (252, 253) y el tratamiento quirúrgico se realiza con muy bajas tasas de morbilidad (157, 158, 162, 254, 255, 256).

Además debe añadirse también que son pacientes con características distintas a los nuestros, con un menor IMC, menores enfermedades asociadas (aterosclerosis y EPOC fundamentalmente) y con un promedio de edad de 8 a 10 años más jóvenes (184, 257, 258, 259).

Es decir, en occidente, tenemos menos enfermos pero con mayor enfermedad (predominio de Estadios III y IV) y en peores condiciones (mayoritariamente ASA 3 y 4). Además como ocurre en otras patologías, y dado que la expectativa de vida aumenta, es

habitual tratar a pacientes con edades superiores a los 70 años, lo que a su vez y a consecuencia de las comorbilidades asociadas a la edad, influye en la presentación de posibles complicaciones postoperatorias.

A todo esto hay que añadir, que a consecuencia de la escasa expresividad clínica de este tipo de tumores, es habitual el diagnóstico en estadios avanzados de la enfermedad, con las implicaciones pronósticas que esto conlleva.

Parece necesario explorar y evaluar medidas útiles en nuestro medio para progresar en el manejo de esta patología.

Con frecuencia, los pacientes son diagnosticados a nivel hospitalario, en su mayoría tras ingreso urgente por anemias severas, sangrado, o síndrome tóxico progresivo de larga evolución.

Descartado el screening en masa por razones de costo/incidencia, se debería proponer un sistema selectivo similar al realizado en algunas áreas inglesas. Son los programas de “acceso abierto a la endoscopia” (OAE), para mayores de 50 años con sintomatología dispéptica no esporádica (anemia, dispepsia, reflujo, etc).

Siguiendo esta línea creemos que a día de hoy, en espera de avances genéticos y de marcadores útiles, el método más eficaz para progresar, es la implantación de estas unidades.

Esta iniciativa propició que en Leeds se pasase a diagnosticar un 26% de casos en estadio I y aumentar la supervivencia global al 37%.

Trabajos europeos y de nuestro entorno señalan algunos cambios epidemiológicos como el incremento de tumores proximales y el descenso de presentaciones distales (en Japón permanece el predominio de la localización en tercio medio y distal) (260, 261, 262). Este aspecto tiene implicación pronóstica y terapéutica.

Otros estudios reflejan por una parte, cierto aumento de diagnósticos en etapas tempranas de la enfermedad (263) y, por otra, muestran los beneficios que supone la creación de grupos asistenciales con dedicación específica (166, 264, 265). También en este caso ambas circunstancias tienen repercusión pronóstica y terapéutica.

Una cuestión polémica al principio y actualmente aceptada por la mayoría, es la de la utilidad de las Unidades Funcionales con dedicación específica y con enfoque y enlaces multidisciplinarios.

Es lógico asumir que la concentración de casos en menos especialistas con interés particular por el tema y con protocolos contrastados y homogéneos, deben propiciar mayor experiencia y mejores resultados especialmente en el entorno perioperatorio.

La importancia adquiere más peso en nuestro medio por el elevado número de pacientes de edad avanzada, con severas comorbilidades asociadas, que lo convierten en un enfermo lábil en un postoperatorio azaroso.

En lo que respecta a la técnica quirúrgica, la gastrectomía total de principio tiene menor predicamento en la actualidad, tendiendo a realizarse la resección adecuada al tipo y localización del tumor y las características del paciente, con unos márgenes de resección suficientes.

No está tan clara la discusión en el tema de la linfadenectomía, donde sigue existiendo controversia entre distintos autores en relación al beneficio de la D2 sobre la D1, aunque trabajos publicados por grupos de reconocido prestigio y siempre que la intervención sea realizada por equipos quirúrgicos con experiencia en esta patología, se defiende la linfadenectomía D2, que es además la que permitirá establecer correctamente el estadio del proceso.

Son poco apropiadas las comparaciones entre Occidente y Oriente en el tema del cáncer gástrico, ya que las diferencias en esta enfermedad se presentan desde la epidemiología, hasta la propia filosofía sobre el manejo de este proceso, incluyendo las distintas características de los pacientes.

En Japón la elevada incidencia de cáncer gástrico permite el screening en sujetos asintomáticos, cerca de 2/3 se diagnostican en estadio I. Evidentemente no pueden extrapolarse las condiciones y la metodología en materia diagnóstica a nuestro entorno. Mientras en oriente se trabaja en temas como la cirugía mínimamente invasiva o en el ganglio centinela, en occidente, preocupan cuestiones como el beneficio posible de la quimioterapia neoadyuvante, dada la presentación del cáncer gástrico predominantemente en estadios avanzados

Ante la preocupación por esta patología y para conocer la situación real de la misma en Galicia, los Drs. Enrique Casal Núñez y Ángel López Saco proponen en el año 1997 realizar un estudio multicéntrico en el que participaron seis de los principales hospitales públicos de la Comunidad. Se recogen todos los casos nuevos de cáncer gástrico diagnosticados en 1998 y 1999.

El Dr. López Saco coordina el estudio y analiza los resultados que se presentan en las X Jornadas de Actualización en Cirugía, celebradas en el Hospital Meixoeiro de Vigo el 27,28 y 29 de Abril de 2002, y posteriormente en la XLVII Reunión de la Sociedad de Cirugía de Galicia celebrada en Santiago de Compostela el 24 y 25 de Enero de 2003.

En dicho estudio participaron los hospitales; H. Juan Canalejo de La Coruña, H. Universitario de Santiago de Compostela, H. Xeral-Calde de Lugo, H. Cristal Piñor de Orense, H. Xeral-Cies y H. Meixoeiro de Vigo.

El número de pacientes evaluados fue de 643, de los cuales se operaron 518, con 63% de varones y 37% de mujeres (1,7/1).

La mitad de los pacientes superaban los 70 años de edad, mientras tan solo un 8%, eran menores de 50 años.

El 22% de los enfermos presentaban sintomatología de más de seis meses de evolución en el momento del diagnóstico.

Tan solo un tercio de los pacientes ingresaban con el diagnóstico realizado extrahospitalariamente.

El 58% de los tumores se localizó en el tercio distal, con predominio del patrón histológico enteroide y formas infiltrativas, estando dos tercios de los casos en estadios III y IV (Figuras 30, 31, 32).

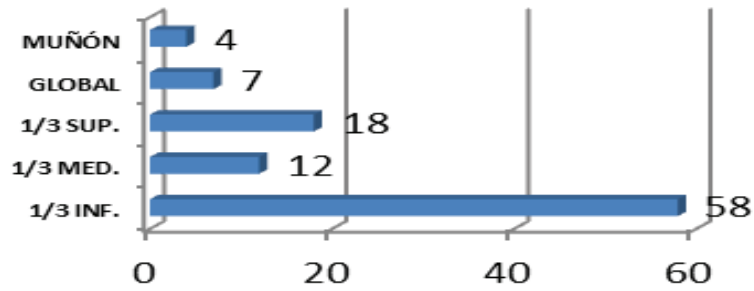
E. MC. G. Localización %

Figura 30: Localización tumoral

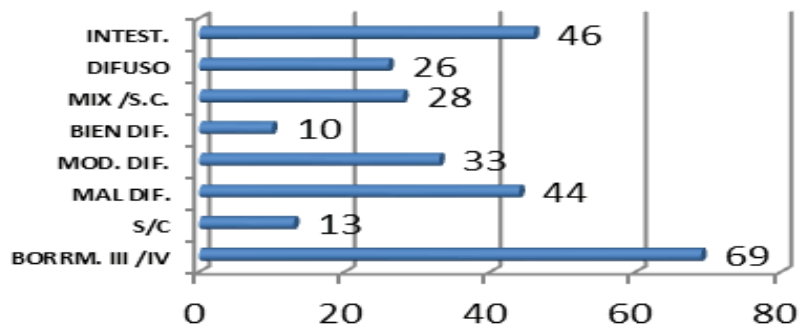
E. MC. G. HISTOLOGÍA %

Figura 31: Datos anatomopatológicos E.MC.G.

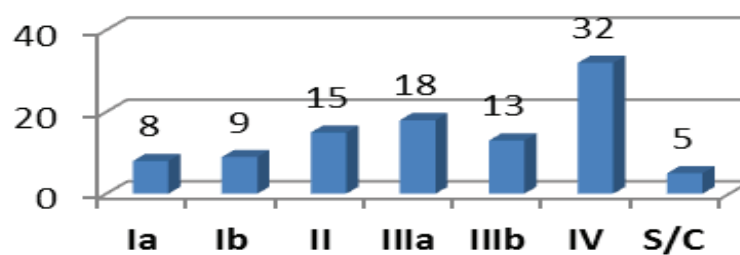
E. MC. G. ESTADIOS %

Figura 32: Estadios E.MC.G.

La tasa de reseccabilidad fue del 77%, con una intención curativa del 57% y con neto predominio de las gastrectomías subtotales y la linfadenectomía D1, en torno al 60% en ambos casos.

Se constató la baja concentración de intervenciones por cirujano, con un promedio de 2,6/cirujano/año (518 intervenciones / 99 cirujanos), lo que suponía una gran dispersión en el tratamiento de esta patología (Figura 33).

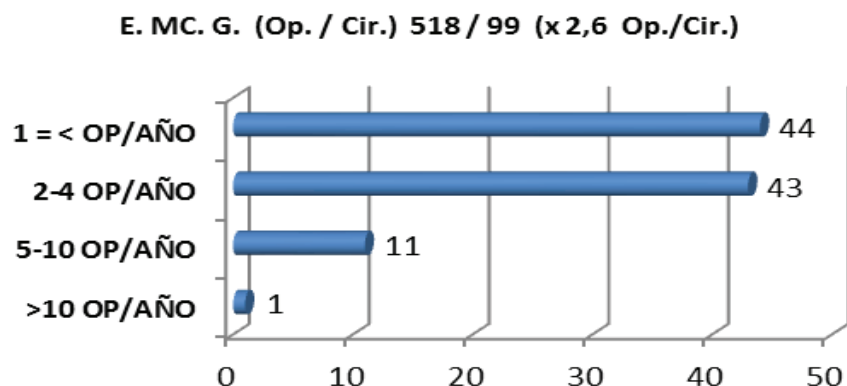


Figura 33: Intervenciones por cirujano/año E.MC.G

La morbilidad fue del 35% y la mortalidad operatoria del 12%.

Se estudió la morbimortalidad en relación a una serie de parámetros como eran la edad mayor o menor de 70 años, la existencia o no de comorbilidades, y el tipo de gastrectomía y tipo de linfadenectomía.

A este respecto, se reflejó que la morbilidad se incrementaba en presencia de patología mayor asociada y en los pacientes de más edad. No se registraron diferencias importantes, en términos de morbilidad, entre la extensión de la gastrectomía o de la linfadenectomía. Sin embargo la pancreatectomía distal se asociaba a un 75% de complicaciones.

En cuanto a la mortalidad operatoria se evidenció que se triplicaba en los pacientes mayores, respecto a los menores de 70 años (18% vs 6%) y lo mismo ocurrió al comparar la mortalidad en la gastrectomía total en menores (6%) y mayores de 70 años (27%). Igualmente se comprobó que las gastrectomías paliativas (D0) se lastraron con una mortalidad de 30% en los pacientes mayores frente al 6% en los menores de 70 años. De forma similar se observó que la linfadenectomía D2 tenía una mortalidad operatoria del 2% en los más jóvenes y se incrementaba al 27% en los mayores (Figura 34, 35, 36).

La mortalidad asociada a la pancreatectomía fue del 37%, del 20% en las esplenectomías y del 21% en relación con las reintervenciones.

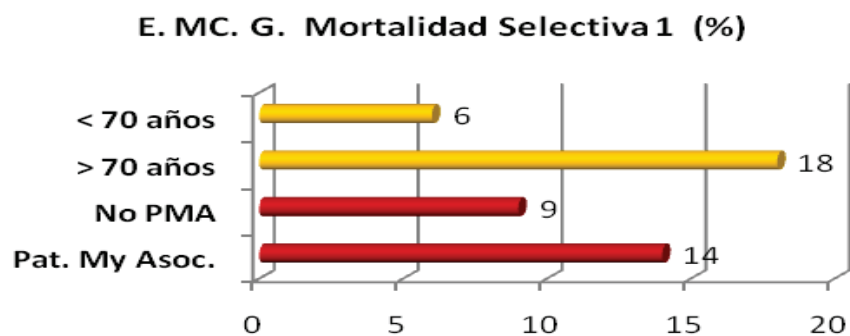


Figura 34: Mortalidad en Edad/Patología mayor asociada

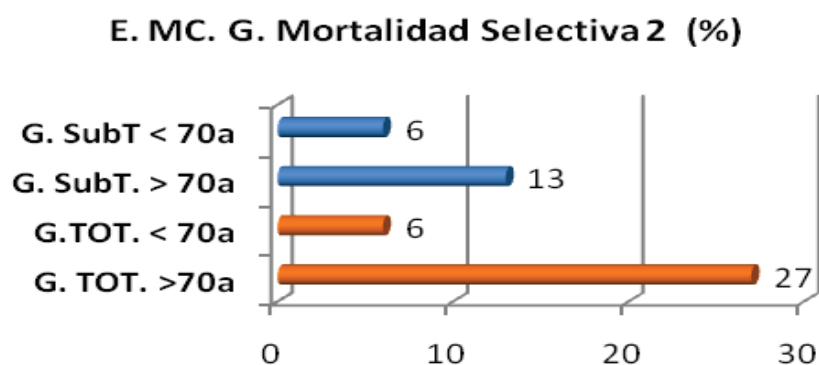


Figura 35: Mortalidad en edad y tipo de gastrectomía

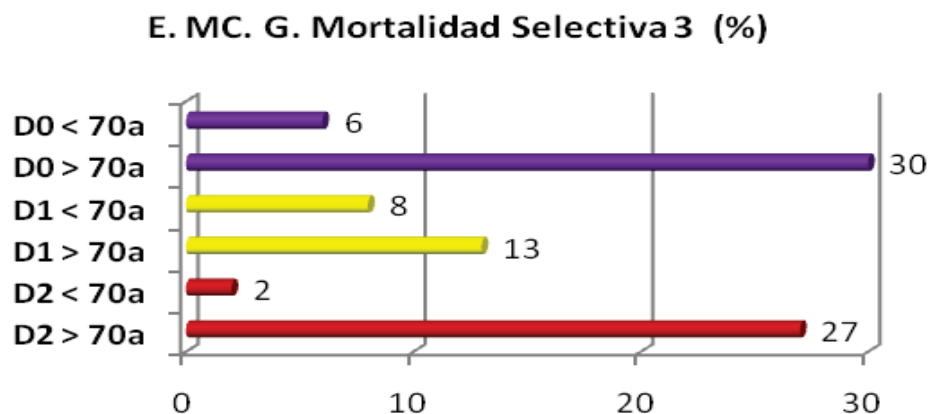


Figura 36: Mortalidad en edad/Linfadenectomía

Del estudio multicéntrico gallego (E.MC.G.) se desprendían como principales conclusiones:

- 1- Era necesario dotar de información y recursos a las Asistencias Primaria y Especializada, debiendo informar también a la propia Administración, en la procura de una mayor anticipación diagnóstica.
- 2- Parecía evidente la necesidad de crear Unidades Funcionales especializadas, con protocolos comunes.
- 3- El tratamiento quirúrgico debería individualizarse y seleccionar el adecuado a cada caso. Así mismo tendrían que dirigirse todos los pacientes a un pequeño grupo de cirujanos con especial formación y dedicación a esta patología y que se integraría en Unidades Funcionales Multidisciplinares.

A partir de los resultados obtenidos del estudio multicéntrico gallego, que los hospitales implicados asumieron, con la idea de modificar aquellas pautas que podrían mejorarlos, decidimos estudiar en qué medida transcurridos tres años del estudio, dichas pautas se habían incorporado en nuestra área y actividad y, en definitiva, si mejorarían los resultados en esta patología.

2.1 HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

La creación de una Unidad Funcional con dedicación específica y enlaces multidisciplinarios supone un beneficio asistencial en pacientes con cáncer gástrico.

Partiendo de la idea del trabajo precedente, se decide realizar una revisión de los cánceres gástricos que han sido tratados en el área sanitaria del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI desde 2004) que engloba al H. Xeral-Cies y H. Meixoeiro, durante los años 2003 a 2007 y estudiar esta patología en relación a distintos aspectos como son: los pacientes, en tres grupos de edad (mayores de 80 años, de 70 a 79 y menores de 70), evaluar el enfoque diagnóstico y cómo mejorarlo para lograr obtener estadios más precoces, analizar y establecer medidas que mejoren la asistencia hospitalaria en todo el proceso perioperatorio, averiguar si se han producido cambios en la histología de los tumores y en su localización. Revisar también las técnicas quirúrgicas realizadas, el tipo de resecciones y linfadenectomías, y la morbimortalidad.

El objetivo final sería la propuesta de un protocolo asistencial estandarizado para esta patología y adecuado a las distintas variables del tumor y de los pacientes.

2.2 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Estudiar esta patología en relación a la edad de los pacientes (en tres grupos de edad, mayores de 80 años, de 70 a 79 y menores de 70).

Evaluar el diagnóstico de extensión en estadiaje preoperatorio y su relación con el estadio definitivo

Valorar si se producen cambios en la histología de los tumores y en su localización.

Evaluar las técnicas quirúrgicas realizadas, el tipo de resecciones y linfadenectomías, valorando el beneficio del funcionamiento de un equipo quirúrgico con dedicación a esta patología.

Evaluar la supervivencia en función de variables relacionadas con el paciente, con el tumor y con la cirugía.

2.3 DISEÑO Y MÉTODOS

2.3.1 Tipo de diseño:

Estudio observacional retrospectivo de los pacientes intervenidos en el Hospital Xeral y Meixoeiro de Vigo (CHUVI) por los Servicios de Cirugía General y Digestiva, en el periodo 2003-2007, a partir de la base de datos de dicha patología. Se completa el registro con datos del seguimiento de 5 años obtenidos a partir del Ianus.

2.3.2 Población del estudio:

La población de referencia del área sanitaria para ambos hospitales es de 437.191 habitantes, de los que se excluyen los menores de 15 años que son 72.669, con lo que queda en 364.512 de los que 190.901 son mujeres y 173.611 son hombres.

No está incluida el área correspondiente al hospital privado/concertado POVISA de unos 140.000 habitantes.

Las poblaciones del área son: Arbo, Bayona, Cangas, A Cañiza, Covelo, Creciente, Fornelos, Gondomar, La Guardia, Moaña, Mondariz, Mondariz Balneario,

Mos, Las Nieves, Nigran, Oia, Pazos de Borben, Pontearreas, Porriño, Redondela, Rosal, Salceda de Caselas, Salvatierra de Miño, Tomiño, Tuy y Vigo.

2.3.3 Descripción de la muestra:

Un total de 325 pacientes fueron intervenidos entre el 1 de enero del 2003 y 31 de diciembre de 2007, de los que 170 corresponden al Hospital Xeral y 155 al Hospital Meixoeiro.

2.3.4 Criterios de inclusión y exclusión de pacientes:

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes intervenidos por ambos servicios de cirugía en el periodo del estudio, fuesen resecaados o no.

Se excluyeron aquellos otros pacientes diagnosticados por esta patología pero que por distintas causas no han llegado a ser intervenidos.

2.3.5 Cálculo del tamaño de la muestra:

Según el estudio multicéntrico gallego, en el año 2000, la mortalidad operatoria fue del 12%. Si consideramos esta mortalidad, para un tamaño muestral de 325 pacientes y nivel de confianza del 95%, el error máximo de precisión sería del 3,533%.

2.3.6 Procedencia de los sujetos:

Registro de la base de datos de los pacientes intervenidos por adenocarcinoma gástrico en el Hospital Xeral y Meixoeiro de Vigo.

2.3.7 Método de recogida de datos:

A través de las bases de datos creadas para esta patología por ambos servicios, desde 1985 en el Hospital Xeral y 1990 en el Hospital Meixoeiro. Base que se rellena al cumplimentar las hojas de recogida de datos de la historia clínica, protocolo operatorio, informe de alta y protocolo de seguimiento en consulta (Páginas 187 a 192).

Se ha utilizado además información del Ianus así como llamadas telefónicas para obtener información de pacientes perdidos.

2.3.8 Variables del estudio:

Hospital de referencia

Procedencia (hospital, especialista, médico de cabecera, medicina privada)

Características del paciente (sexo, edad, ASA, peso, talla, IMC)

Síntomas clínicos

Grupo sanguíneo

Analítica: hemoglobina, hematocrito, proteínas totales, albumina, hierro, marcadores tumorales.

Método diagnóstico (endoscopia, tomografía axial computerizada, estudio radiológico con contraste, ecografía, radiología simple, operatorio).

Retraso diagnóstico

Estadía preoperatorio TAC

Tratamiento sintomático previo

Tratamiento neoadyuvante

Tipo de ingreso (urgente, programando)

Programación quirúrgica (urgente, programada)

Fecha intervención

Cirujano

Resecabilidad

Tipo de intervención (gastrectomía total, gastrectomía subtotal, gastroenterostomía, laparotomía exploradora, otras)

Linfadenectomía

Cirugía asociada

Intención terapéutica (curativa, paliativa)

Características tumorales (localización, tamaño, Borrmann, multifocalidad)

Características histológicas tumorales (tipo, diferenciación)

Estadía postoperatorio (VI y VII clasificación TNM)

Morbilidad

Reintervenciones

Mortalidad operatoria

Estancia hospitalaria

Tratamiento adyuvante/paliativos

Reingresos

Éxitus

Supervivencia

2.3.9 Análisis estadístico:

Se realiza un análisis descriptivo de todas las variables recogidas en el estudio correspondientes tanto a la fase preoperatoria, de intervención, como postoperatoria, indicando frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y medias y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico para las variables cuantitativas.

Se estimaron como significativas probabilidades mayores del 95%, es decir cuando la probabilidad de error sea menor del 5%, o lo que es lo mismo, p menor de 0,05.

Las variables numéricas, como los marcadores analíticos, IMC, etc se someten a una verificación de normalidad mediante test de Kolmogorov Smirnov. Las que cumplan el supuesto de normalidad se analizan mediante ANOVA en las que existan más de dos grupos, y T de Student en las que haya sólo dos grupos, obteniendo las medias y sus intervalos de confianza. Las que no cumplan el supuesto de la normalidad se analizan mediante las correspondientes alternativas no paramétricas, U de Mann-Whitney para comparar dos grupos o Kruskal-Wallis para más de dos.

Para la asociación entre variables cualitativas antes y después de la intervención se utilizaron el estadístico Chi-Cuadrado o bien Mc-Neamar según proceda. En las tablas 2x2, se usaron el estadístico exacto de Fisher a dos colas. En los casos en que pudiesen existir casillas con frecuencias esperadas por debajo de 5 y no pudiese solventarse reagrupando los datos, se aplica la corrección de continuidad de Yates.

Se estudia la supervivencia con un análisis bivariante, mediante el método de Kaplan-Meier, usando el log-rank para comparar las curvas de supervivencia. En un segundo tiempo, se realiza un análisis multivariante de Regresión de Cox, considerando como factores pronósticos aquellas variables que fueron significativas en el análisis bivariante, presentando los resultados mediante Odds ratio de cada factor con su intervalo de confianza.

Se estudiaron previamente las posibles variables de control tanto de confusión como de interacción.

Para el análisis estadístico referido, se ha utilizado un procesador SPSS 15.0 para Windows.

2.3.10 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El acceso y tratamiento de los datos clínicos de estos pacientes se realizó de forma disociada conforme a las condiciones obligadas por la Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica; la Ley 3/2005, modificación de la Ley 3/2001, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes; y el Decreto 29/2009, de 5 de febrero, por el que se regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica, así como lo relativo al cumplimiento de la Ley 15/1999, de protección de datos de carácter personal. La base de datos del estudio será anonimizada.

Se trata de un estudio retrospectivo, empleando la base de datos de los servicios de cirugía general y digestiva de ambos hospitales. Esta base se realizó como parte del trabajo habitual ya que permitía contrastar la calidad de nuestros resultados. En ningún momento se ha faltado a la ética con los datos recogidos, los pacientes vivos en seguimiento comprueban que sus datos se archivan tras las entrevistas con ellos.

En las llamadas a domicilio, la secretaria del servicio tras identificarse, explica el motivo de la llamada y que los datos solicitados (la mayor parte pertenecen a fallecidos), son para completar el historial y todas las personas entrevistadas han accedido a contestar, expresando además su agradecimiento por el interés.

Solo tres personas se han encargado de la recogida de la base de datos, en ambos Hospitales

Pensamos que con los resultados que se obtengan del presente estudio se podría beneficiar a los futuros pacientes con esta patología al permitirnos establecer, en sus conclusiones, un mejor enfoque que propicie diagnósticos y estadios más precoces y un entorno terapéutico adecuado al paciente, con posible descenso de la morbilidad.





3. Resultados



3. RESULTADOS

En el año 2004 se crea el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), formado por la fusión de los tres centros hasta ese momento con funcionamiento independiente, Hospital Xeral-Cies, Hospital Meixoeiro y Hospital Nicolás Peña. Esta unión inicialmente de tipo administrativo, ya que la mayoría de los servicios continuaron trabajando de forma independiente y la integración se ha ido desarrollando de forma paulatina. En julio de 2011 se produce la unificación de los dos Servicios de Cirugía general y digestiva, manteniéndose las dos unidades de cirugía esófago-gástrica hasta marzo de 2013 que pasa a estar ubicada en el Hospital Meixoeiro e integrada por tres cirujanos. Es por esta particularidad por la que los datos recogidos para este trabajo corresponden a dos centros diferentes con puntos en común pero con particularidades específicas en cada uno de ellos.

3.1 Características de los pacientes

Se realiza una revisión de los cánceres gástricos (adenocarcinomas) operados por los servicios de cirugía del Hospital Xeral/Cies y Hospital Meixoeiro desde el año 2003 a 2007 (Figura 37).

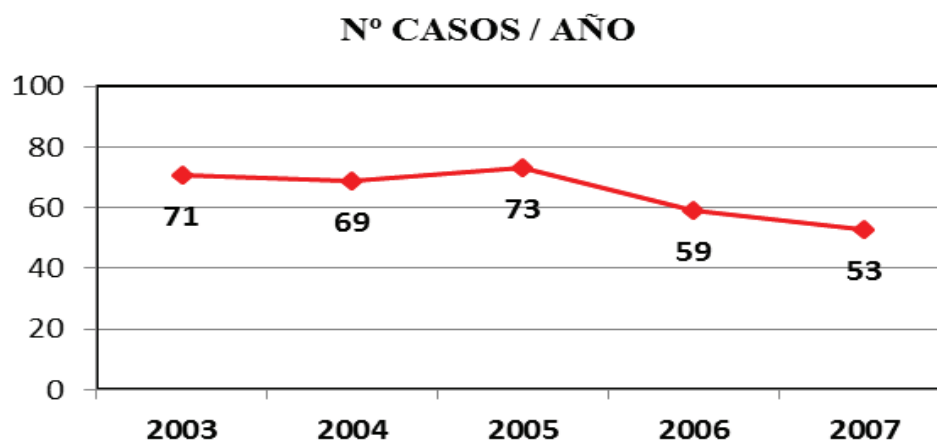


Figura 37: Distribución casos por año

3.1.1 Procedencia, sexo y edad

El estudio corresponde a 325 pacientes intervenidos, 170 del área del Hospital Xeral/Cies (52,3%) y 155 del área del Hospital Meixoeiro (47,7%), de los cuales 183 fueron hombres y 142 mujeres (Figura 38 y 39).

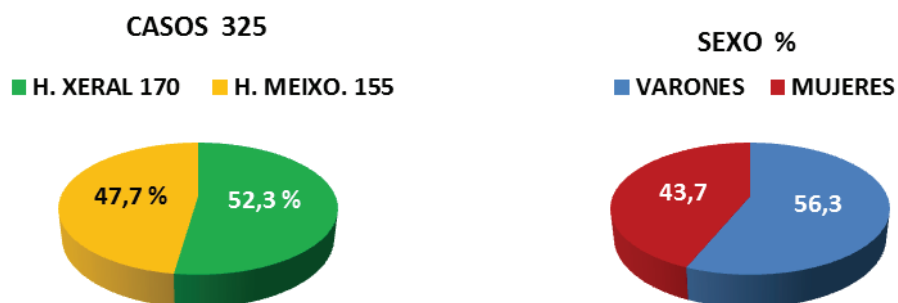


Figura 38 y 39: Distribución pacientes por hospital y por sexo

En tres pacientes se trataba de una recidiva de un cáncer gástrico operado, dos, cinco y ocho años antes respectivamente.

Las edades han oscilado entre los 29 y los 94 años (media de 69,35 y mediana de 71). La distribución por grupos de edad era de 141 pacientes (43,4%) menores de 70 años, 125 (38,5%) entre 70 y 80 años y 59 (18,1%) mayores de 80 años.

Dentro del grupo de los menores de 70 años, hay 23 pacientes (7%) menores de 50, 45 pacientes (13,9%) de 50 a 59 años y 73 pacientes (22,5%) con edad entre 60 a 69 años (Figura 40).

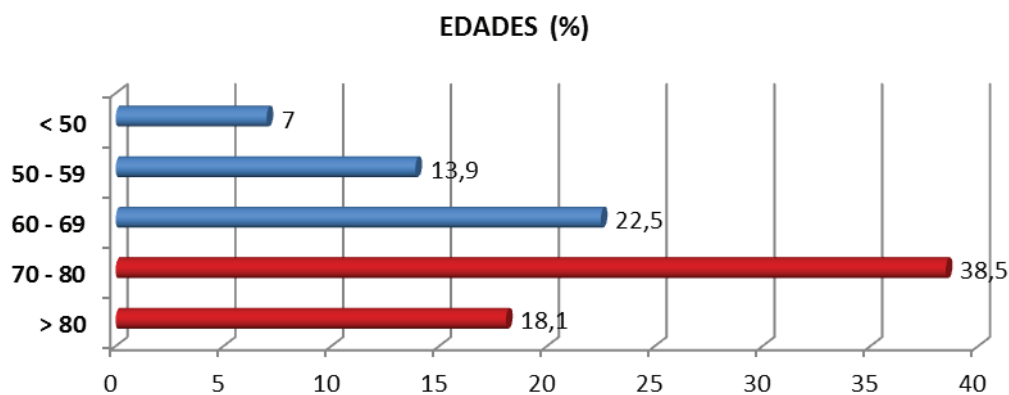


Figura 40: Distribución edades por décadas

3.1.2 Peso, IMC, ASA

El peso de los pacientes se situaba entre los 35 y los 155 Kg (media de 67,27 y mediana de 66) con índices de masa muscular (IMC) entre 13,67 y 74,7 (media de 26 y mediana de 25,59).

El riesgo anestésico se valoró según la clasificación ASA.

Los pacientes ASA 1 son 10 (3%), ASA 2 151 (46,5%), ASA 3 140 (43,1%) y ASA 4 24 (7,4%). Presentaban comorbilidades mayores asociadas 132 (40,6%) (Figura 41 y 42).

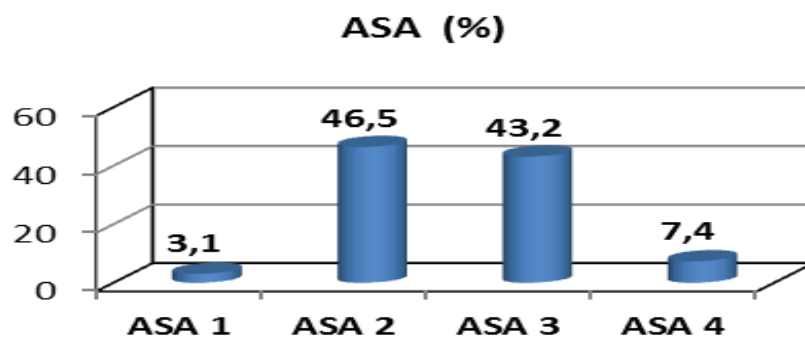


Figura 41: Clasificación ASA

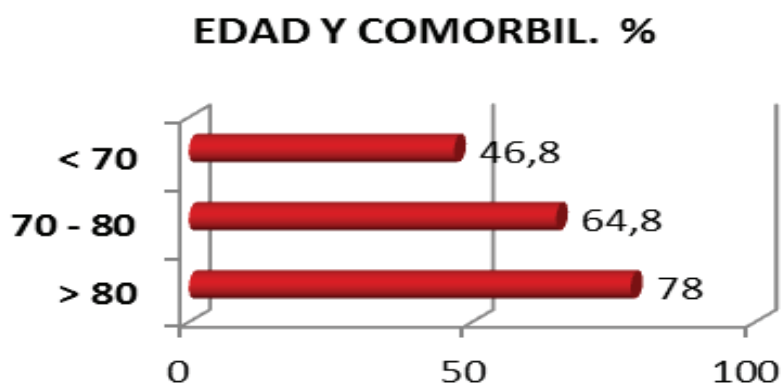


Figura 42: Asociación grupos de edad y comorbilidad

3.1.3 Tipo de ingreso

El ingreso se realizó a través de urgencias en 186 casos (57,2%) mayoritariamente sin diagnóstico previo, y de forma programada en 139 (42,8%) (Figura 43).

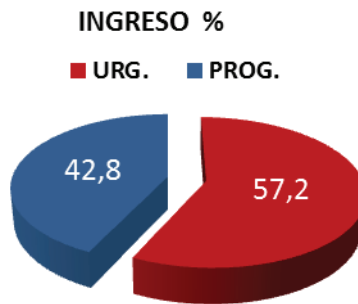


Figura 43: Tipo de ingreso

En relación con el tipo de ingreso (urgente/programado), la procedencia del enfermo ha sido en 221 casos (68%) del hospital, 75 casos (23,1%) del especialista, en 26 de asistencia privada (8%), y en 3 casos (0,9%) por su médico de cabecera (Figura 44 y 45).

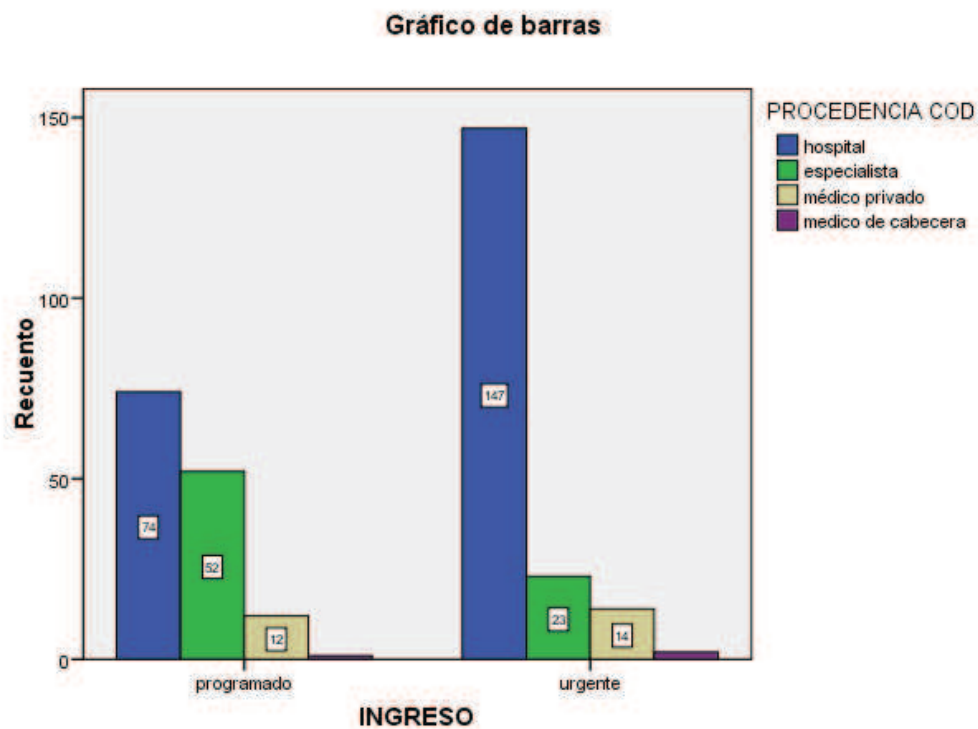


Figura 44: Relación entre tipo de ingreso y procedencia

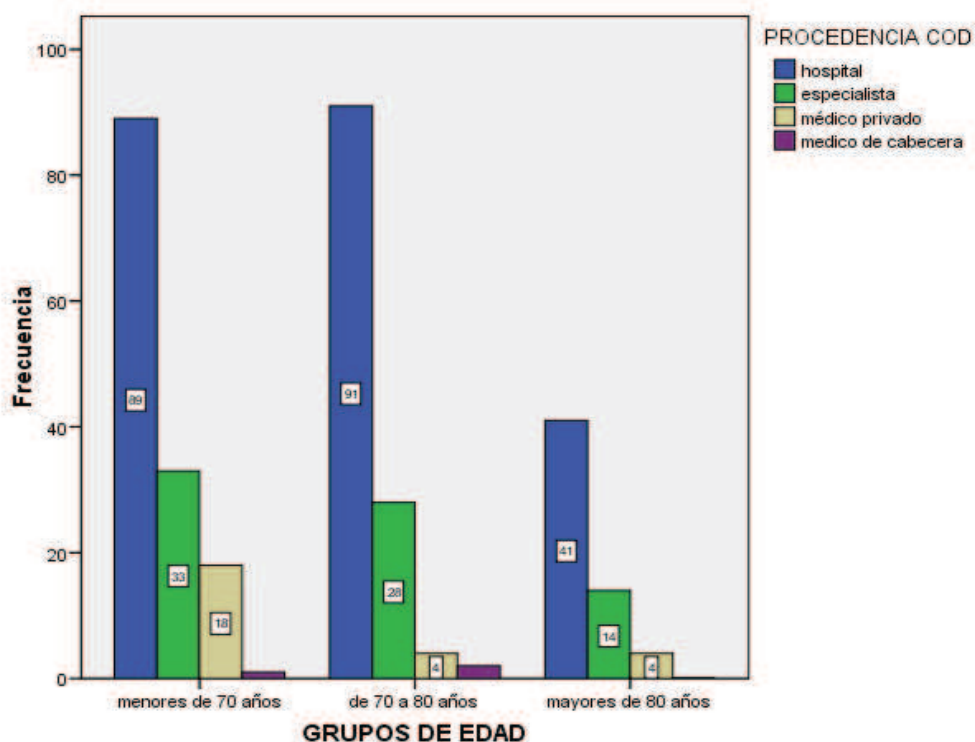


Figura 45: Relación entre grupos de edad y procedencia

3.1.4 Comorbilidades asociadas

Las comorbilidades asociadas por orden de frecuencia fueron: hipertensión arterial 122 pacientes (37,6%), cardiopatía isquémica/ateromatosis 46 pacientes (14,2%), diabetes 43 pacientes (13,3%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 41 pacientes (12,7%), otros tumores previos al carcinoma gástrico, 37 pacientes (11,4%), enolismo severo 17 pacientes (5,3%), hepatopatía 14 pacientes (4,3%), transplante renal 4 (1,2%), y nefropatía severa en 3 casos (0,9%) (Figura 46).

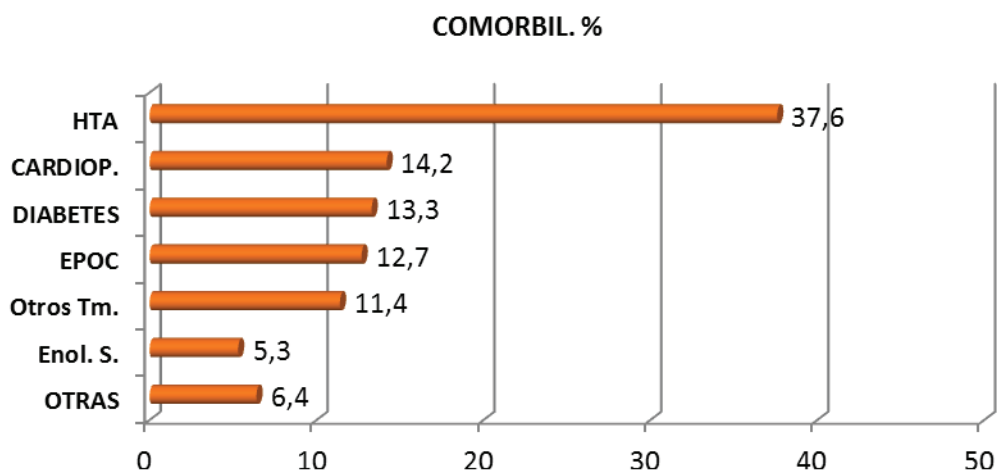


Figura 46: Tipo de comorbilidades

Los 37 pacientes que presentaron otros tumores previos al diagnóstico del carcinoma gástrico fueron 13 urológicos (35%), fundamentalmente tumores de la próstata, cáncer de colon/recto 10 (27%), hematológicos 5 (13,5%), mama 3 (8%), pulmón 1 (2,7%) e hipófisis 1 caso (2,7%).

3.1.5 Síntomas

En relación a la sintomatología, y además de la anemia (síntoma más común) se constataron por orden de frecuencia: disminución de peso 180 pacientes (55,38%), astenia/anorexia 176 pacientes (54,15%), dolor 168 pacientes (51,7%), síndrome dis péptico 110 pacientes (33,9%), vomitos 102 (31,4%), sangrado 80 (24,6%), nauseas 44 (13,5%), disfagia 9 (2,9%) y masa palpable en otros 9 casos (2,9%) (Figura 47).

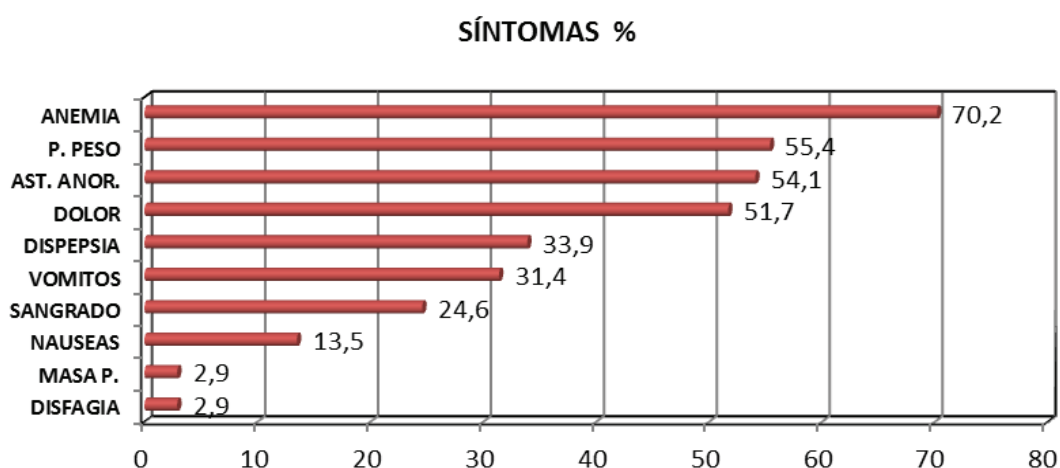


Figura 47: Síntomas

3.1.6 Grupos sanguíneos

Dentro de los grupos sanguíneos: A+ fue el más frecuente con 145 casos (44,6%), seguido del 0+ 93 (28,6%), 0- 21 (6,5%), A- 19 (5,8%), B+ 14 (4,3%), AB+ 13 (4%), B- un caso (0,3%) y AB- otro caso (0,3%) y 18 sin clasificar (Figura 48).

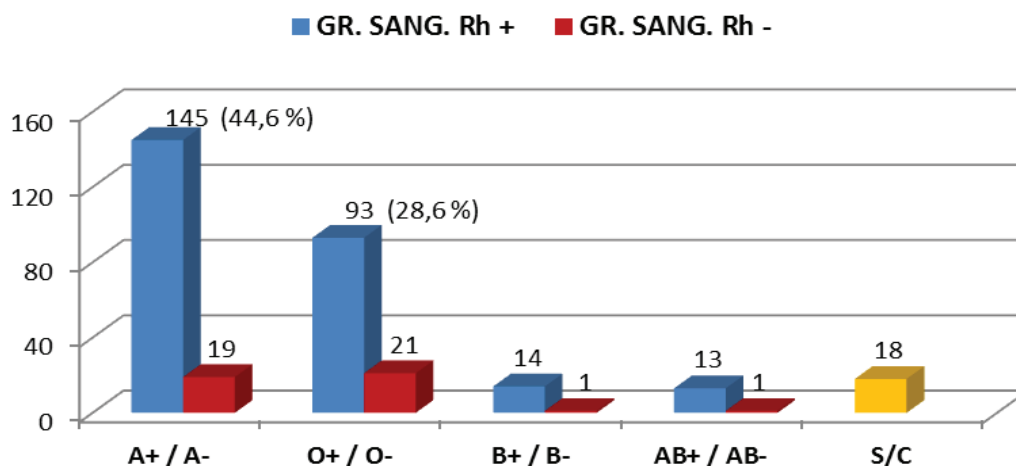


Figura 48: Grupos sanguíneos

3.1.7 Valores analíticos

La hemoglobina presentó valores entre 4 y 16 g/dl, con una media de 9,89 y una mediana de 10. La anemia es la alteración analítica más frecuente, expresada por un valor de hemoglobina inferior a 13 g/dl (70,5%), y menor de 9 g/dl (37,6%) (Figura 49).

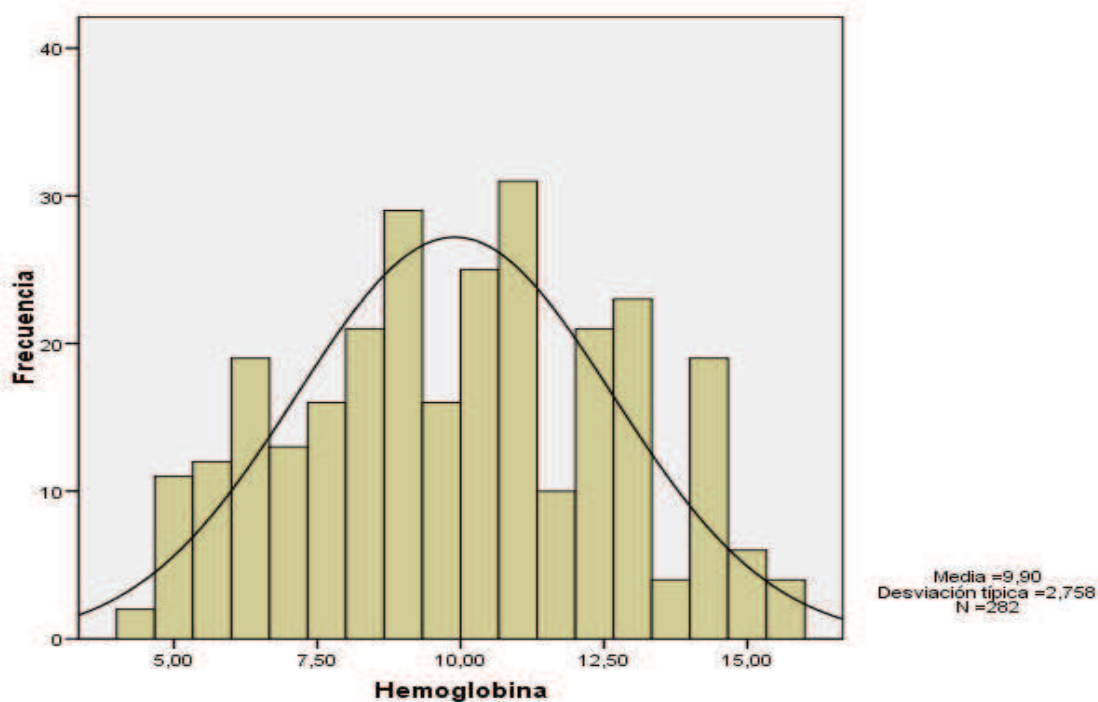


Figura 49: Valor hemoglobina

El valor del hematocrito fue inferior a 39 % en 226 casos (69,6%).

Los valores de hierro estaban por debajo de 50 microgramos/dl en 159 pacientes (49%).

Solo presentaban hipoproteinemia 101 pacientes (31%), considerando valores por debajo de 6,4 g/dl, y valores de albumina inferiores a 3,4 g/dl en 81 pacientes (25%).

Los marcadores tumorales (MT) realizados fueron el CEA, CA 19,9 y CA 72,4. El CEA determinado en 259 casos, resultó superior o igual a 5 ng/ml en 54 pacientes (21%) (rango 5,2 a 361 y moda de 5,8), el CA19,9 determinado en 237 casos, resultó superior a 37 U/ml en 56 pacientes (23,6%)(rango 37,2 a 12773 y moda de 37,2) y el CA 72,4 determinado en 159 casos, era superior a 6 U/ml en 44 pacientes (27,7%) (rango 6,6 a 6639 y moda de 9,9).

3.2 Pruebas diagnósticas

La prueba diagnóstica habitual fue la endoscopia en 284 casos (87,4%), y de confirmación posterior cuando la primera prueba diagnóstica fue otra (excepto en los diagnósticos operatorios), con estudio de confirmación biopsico. En 15 casos (4,6%), la primera prueba fue un TAC/ECO, el tránsito baritado en 13 (4%), y a través de una intervención en 13 pacientes (4%), nueve de ellos en el transcurso de otra cirugía y cuatro por urgencia (Figura 50).

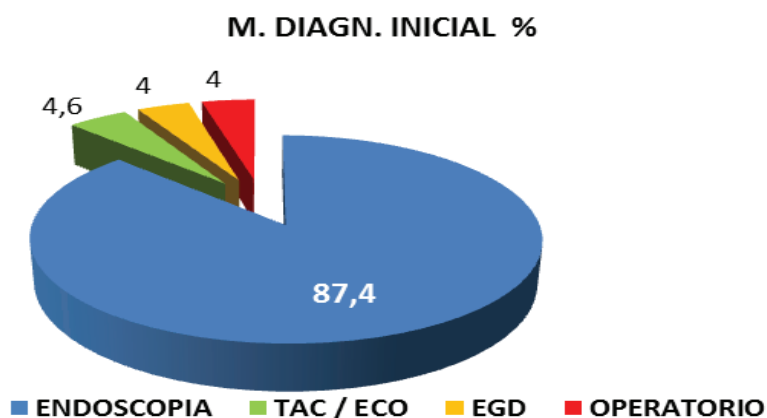


Figura 50: Método diagnóstico inicial

El TAC como prueba de extensión preoperatoria presentó baja sensibilidad para T1-T2, T3-T4, estudio de N y M y la especificidad solo fue superior al 80% para la

información de los ganglios y llegó al 96% en el diagnóstico de la existencia de metástasis (Figura 51).

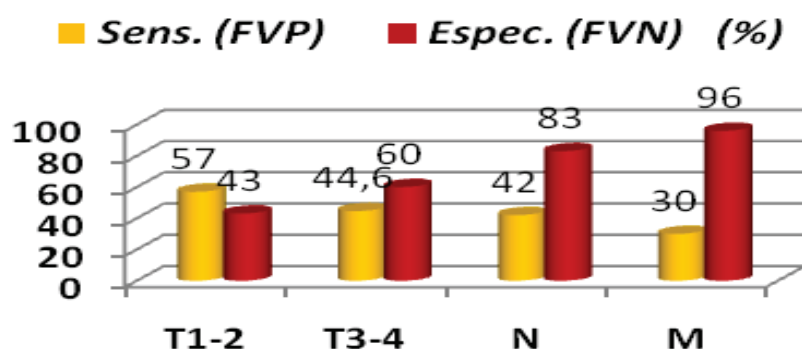


Figura 51: Sensibilidad/especificidad TAC

El TAC como prueba de extensión y estadio preoperatorio se realizó en 300 casos (92,3%), aportó una sensibilidad para T1/T2 del 57% y para T3/T4 de 44,6%, siendo la especificidad de 43% y 60% respectivamente. El estudio de los ganglios informó de una sensibilidad de 42% y especificidad del 83%. El informe del TAC para las metástasis tuvo una sensibilidad del 30% (llegando al 36% si se excluyen los casos considerados metastásicos por ser N3) y una especificidad de 96%.

En el periodo del estudio (2003-07), no se ha realizado ninguna ecoendoscopia como prueba diagnóstica.

En 130 pacientes (40%) se había realizado tratamiento sintomático, previo al estudio diagnóstico, con inhibidores de la bomba de protones, antieméticos y/o hierro, fundamentalmente (Figura 52).

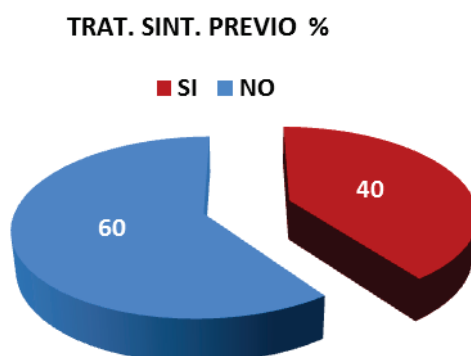


Figura 52: Tratamiento previo

El retraso diagnóstico, en relación con el inicio de los síntomas, presentó una distribución media de 5,7 meses, con extremos situados desde el hallazgo quirúrgico casual a los que presentaban doce o más meses de clínica (20,3%), la mediana fue de 5 meses (Figura 53).

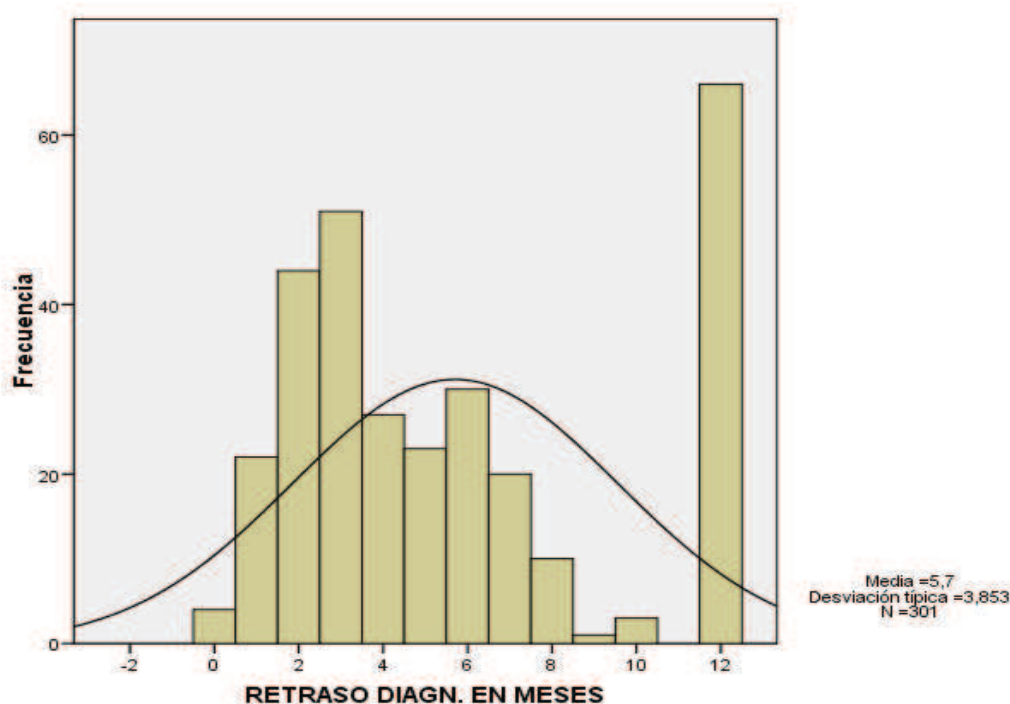


Figura 53: Retraso diagnóstico

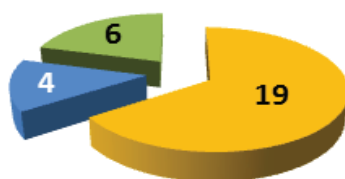
En 20 pacientes (6,15%) había antecedentes de familiares en primer grado con historia de cáncer gástrico.

3.3 Cirujanos participantes

Han participado en la cirugía 28 cirujanos que se han repartido en tres grupos; un primer grupo con 4 cirujanos que pertenecían a la unidad de cirugía esofagogástrica (UEG), un segundo grupo con 19 cirujanos que no pertenecen a la unidad, y el tercer grupo con 6 residentes (un residente está incluido en su grupo y en el de los cirujanos ajenos a la unidad) (Figura 54 y 55).

Nº Y TIPO DE CIRUJANOS

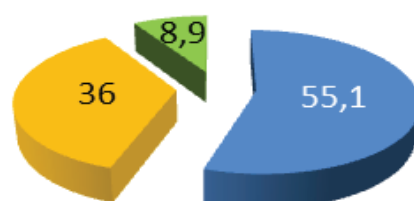
■ C. No UEG ■ C. UEG ■ RESIDENTES



Figuras 54: Grupos de cirujanos

INTERVENCIONES %

■ C. UEG. ■ C. No UEG. ■ RESIDENTES



Figuras 55: Intervenciones por grupo de cirujanos

CHUVI (Op. /Cir.) 325 / 29 (x 11,2 Op./Cir.)

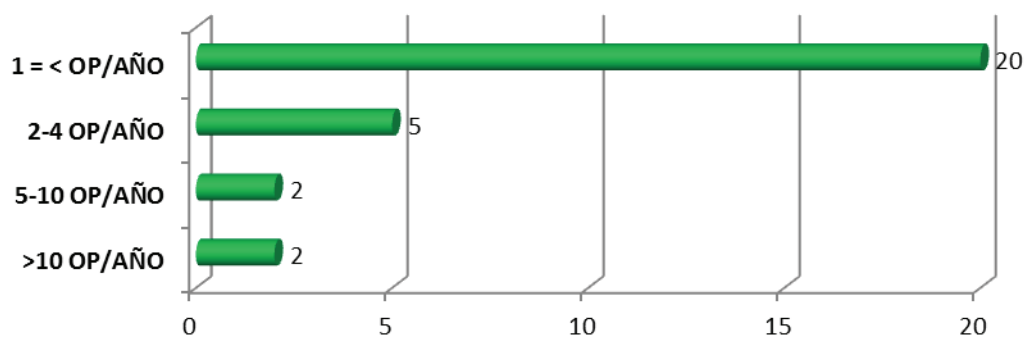


Figura 56: Número de intervenciones/año por cirujano

El primer grupo ha realizado el 55,1% de las cirugías, con una media de 44,7 intervenciones por cirujano (rango 23-70), el segundo grupo 36%, con media de 6,15 intervenciones por cirujano (rango 1-16), y el grupo de residentes 8,9% de cirugías, media de 4,8 intervenciones por residente (rango 2-13) (Figura 56 a 59).

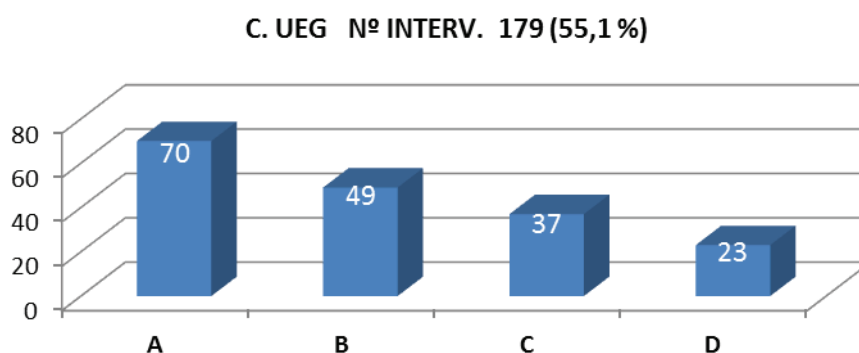


Figura 57: Intervenciones grupo Unidad Esofagogástrica

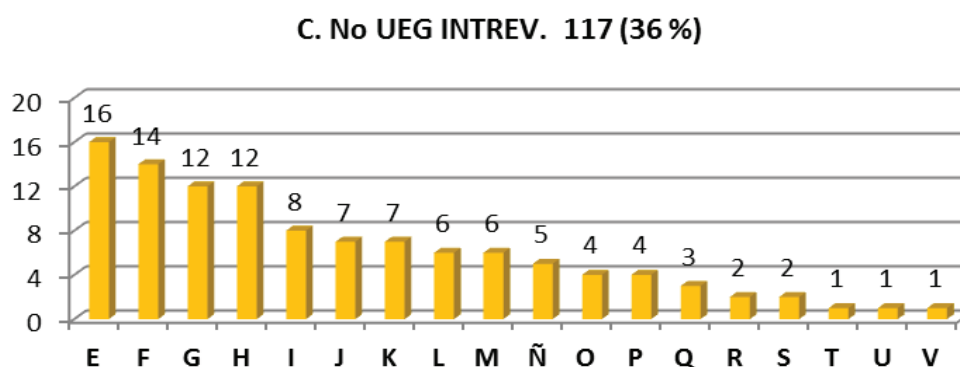


Figura 58: Intervenciones grupo no Unidad Esofagogástrica

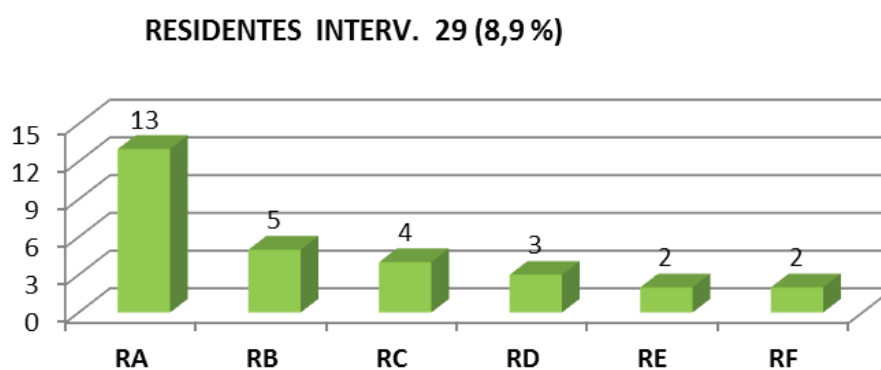


Figura 59: Intervenciones grupo residentes

3.4 Localización tumoral

La localización del tumor presentó un predominio de áreas inferiores y medias con 137 y 102 casos respectivamente (42,15% y 31,4%), en tercio superior 51 (15,7%), afectación global del estomago 22 (6,8%) y de muñón gástrico en 13 (4%) (Figura 60).

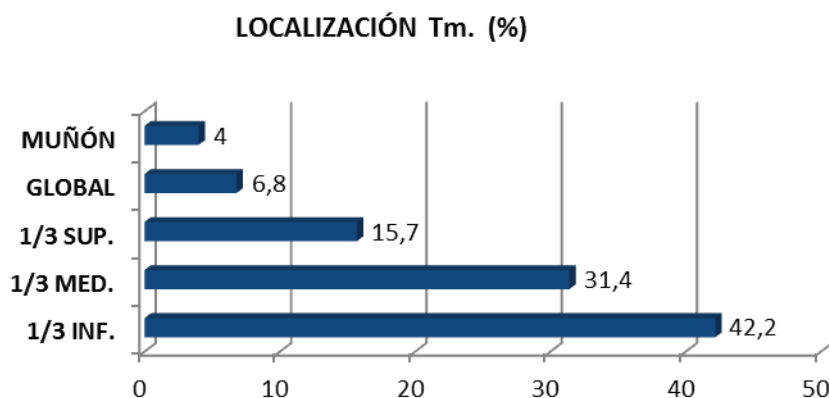


Figura 60: Localización tumoral

3.5 Tipo de cirugía

La cirugía se realizó de forma programada en 320 pacientes (98,5%) y con carácter urgente en 5 (1,5%) cuatro casos por perforación y uno por sangrado incontrolable (Figura 61).

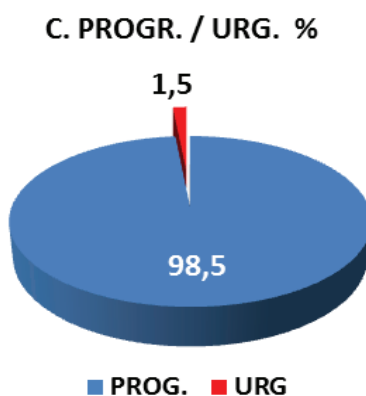


Figura 61: Cirugía programada/urgente

Se realizó laparoscopia diagnostica previa en 20 casos (6,15%), en 12 fue el único gesto, y en los 8 restantes se realizaron 2 gastrectomías subtotales y 1 gastrectomía total laparoscópicas, y reconversión en 3 gastrectomías totales y 1 subtotal laparotómicas y 1 laparotomía exploradora (Figura 62).

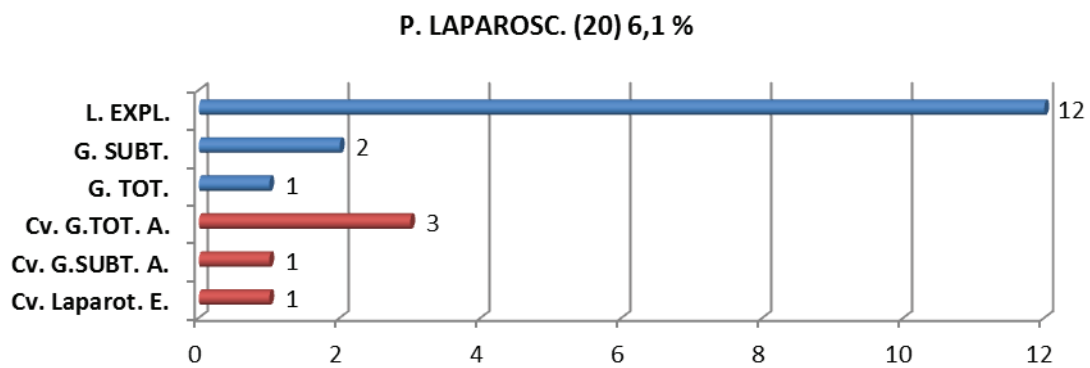


Figura 62: Cirugía laparoscópica

En los resecaos la cirugía se planteó con intención curativa en 123 casos (46,4%) y paliativa en 142 (53,6%).

Los pacientes resecaos fueron 265 (81,5%) y los no resecaos 60 (18,5%) (Figura 63 y 64).

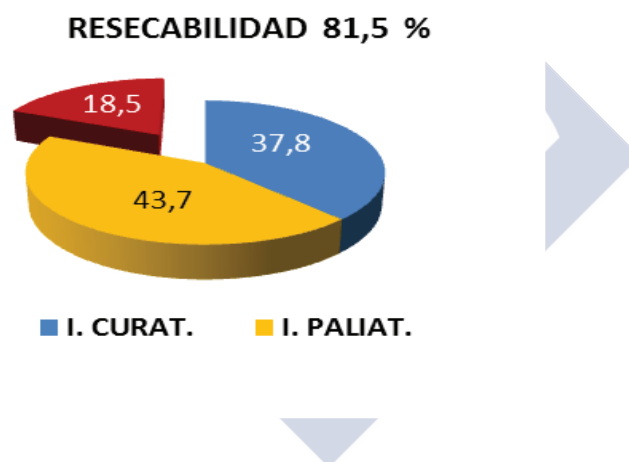


Figura 63: Resecabilidad serie/intención

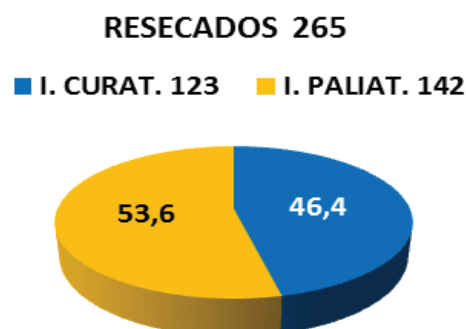


Figura 64: Intención en resecaos

En función del tipo de intervención hubo predominio de gastrectomías subtotales 164 (61,9%), (dos de ellas por laparoscopia y 7 gastrectomías polares), seguido de gastrectomías totales 101 (38,1%), (una de ellas por laparoscopia) (Figura 65).

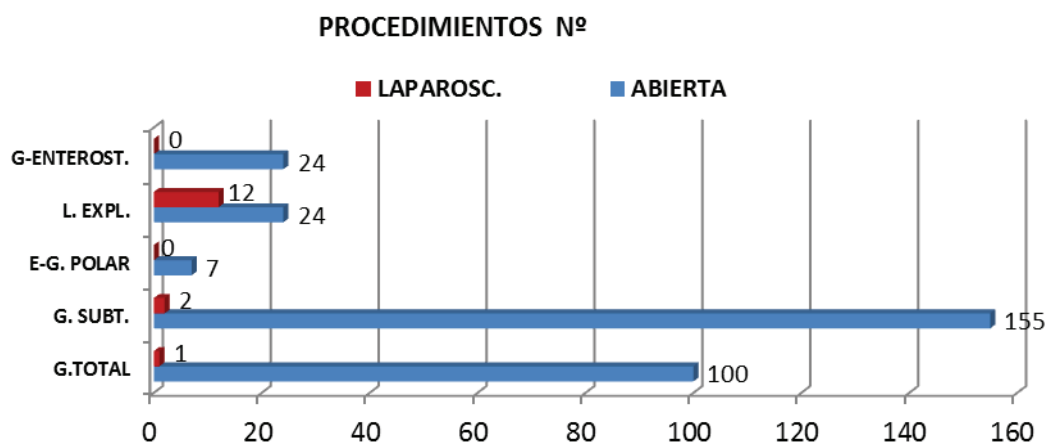


Figura 65: Procedimientos quirúrgicos

En los 60 pacientes no resecados se realizaron 12 laparoscopias diagnósticas (3,7%), 24 laparotomías exploradoras (7,38%), y 24 gastroenterostomías (7,38%).

Se efectuaron 115 procedimientos asociados en 92 pacientes resecados, entre las que se incluyen 36 colecistectomías, 35 esplenectomías, 10 resecciones de colon, 9 resecciones hepáticas, 5 resecciones intestinales, 5 pancreatomectomías distales, 4 apendicectomías, 3 anesectomías y 8 procedimientos varios (Figura 66).

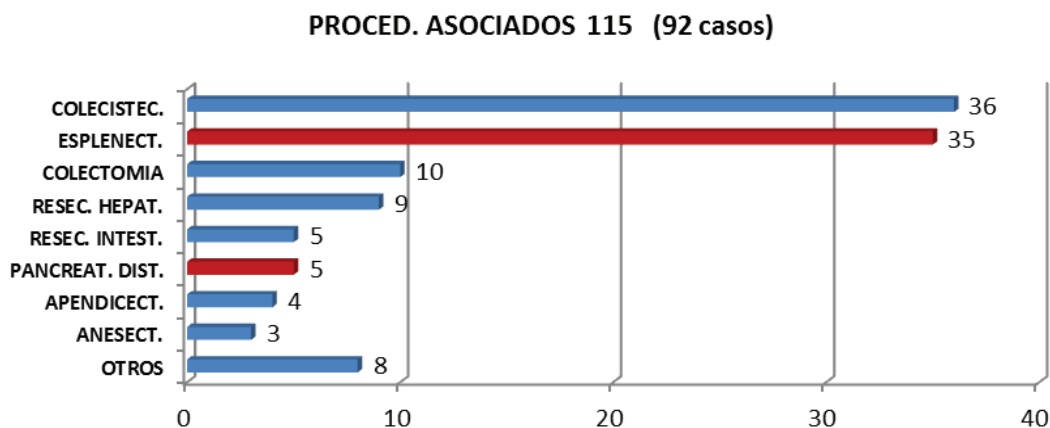


Figura 66: Procedimientos asociados

El tipo de reconstrucción más frecuente para la gastrectomía subtotal es la Y de Roux con 150 procedimientos (91,4%), le siguen los 7 Lewis-Santý de las gastrectomías polares, 4 B II y 3 B I. En las gastrectomías totales los tipos de reconstrucción se reparten entre 59 Tanner (58,4%), 39 Y de Roux (38,6%) y Nakayama 3 (Figura 67 y 68).

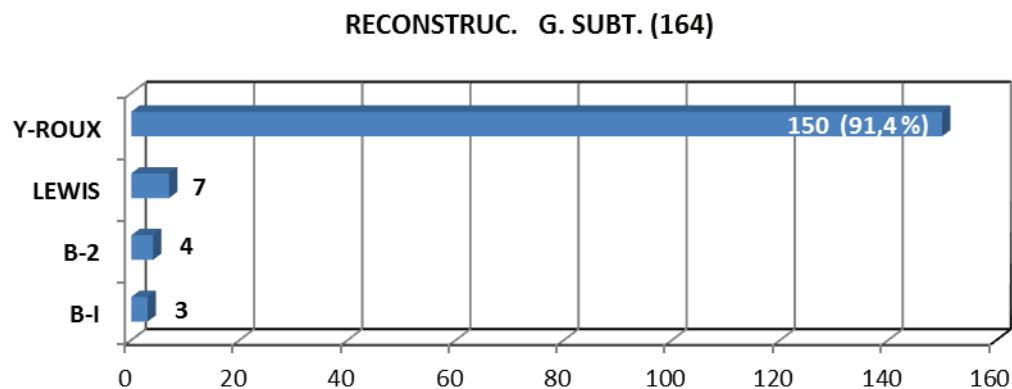


Figura 67: Reconstrucción en gastrectomía subtotal

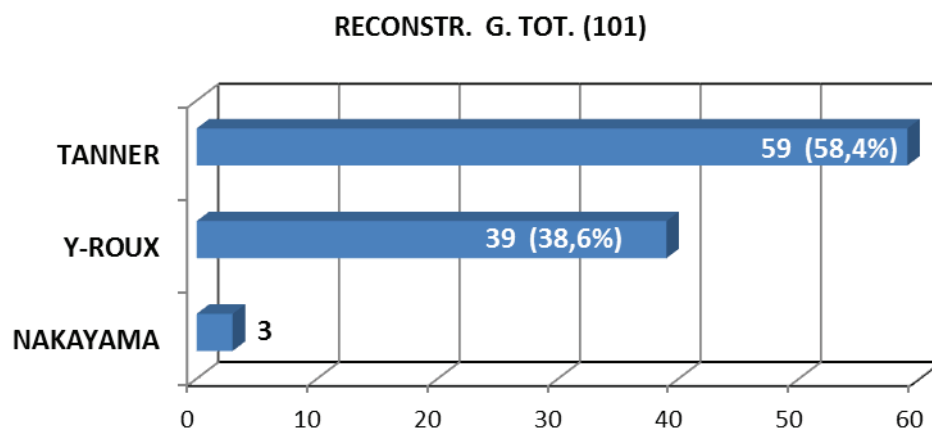


Figura 68: Reconstrucción en gastrectomía total

Hubo predominio del uso de las suturas mecánicas 170 (64,1%) frente a la sutura manual 95 (35,8%), aunque fue la más frecuente en las gastrectomías subtotales (Figura 69).

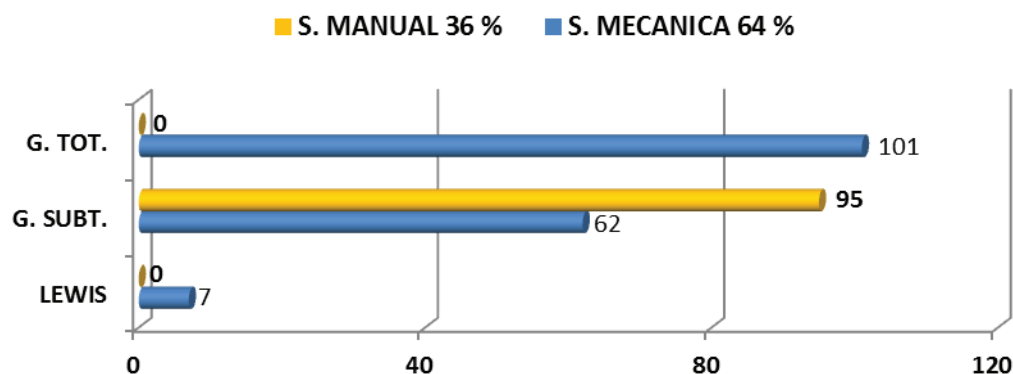


Figura 69: Sutura manual/mecánica

El tipo de linfadenectomía fue: D0 45 (17%), D1 137 (51,7%) y D2 83 (31,3%) (Figura 70).

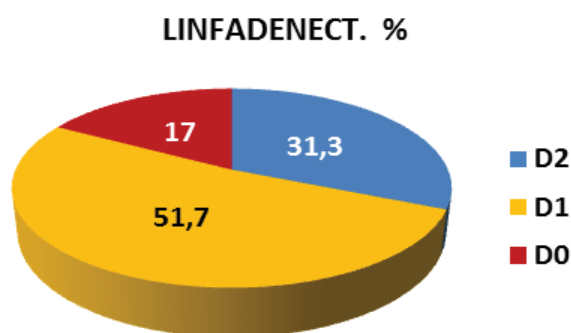


Figura 70: Tipo de linfadenectomía

Cuando se realizó una linfadenectomía D1, la media de ganglios extirpados fue de 17,8 (rango entre 2 y 48 ganglios) y mediana de 16.

Cuando se realizó una linfadenectomía D2 la media de ganglios fue de 26,84 (rango entre 6 y 64 ganglios) y mediana de 25,6.

Expresado el valor de la calidad de la linfadenectomía como índice ganglionar, (ganglios patológicos entre ganglios extirpados) y aplicado a las linfadenectomías D1 y D2, el índice ganglionar en la linfadenectomía D1, la media es de 0,26 (rango entre 0 y 1), una mediana de 0,14. Si se expresa por percentiles, el valor 0 está en el percentil 25, el valor 0,14 en el percentil 50 y a partir del percentil 75 el valor 0,42.

Para la linfadenectomía D2, la media del índice ganglionar es 0,16 (rango 0 y 0,94), una mediana de 0,05. Si se expresa por percentiles, el valor 0 está en el percentil 25, el valor 0,05 en el percentil 50 y a partir del percentil 75 el valor 0,27.

La cirugía se consideró como R0 en 210 pacientes (79,2%), R1 en 23 (8,7%) y R2 en 32 (12,1%) (Figura 71).

Tipo RESECCIÓN (%) 265

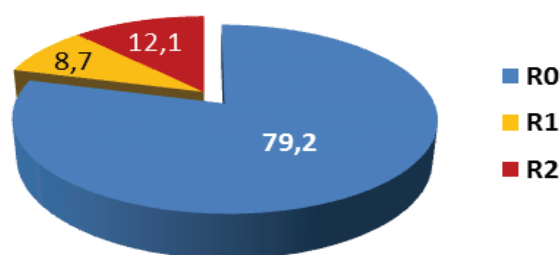


Figura 71: Tipo de resección (R0, R1, R2)

Los bordes de resección estaban libres en 239 piezas quirúrgicas (90,2%), el borde inferior positivo en 10 (3,8%), el superior positivo en 13 (4,9%) y superior e inferior positivo en 3 (1,1%) (Figura 72).

BORDES AFECTADOS (9,8 %) 26/265

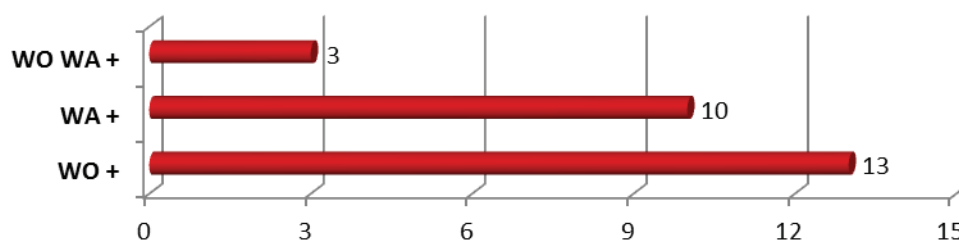


Figura 72: Bordes afectados

En 22 resecciones R1, 16 se realizaron con intención paliativa y 6 con intención curativa (3 casos borde superior y otros 3 borde inferior positivos). Los cuatro casos restantes con borde positivo coincidieron con tres casos con implantes peritoneales y un caso con metástasis hepáticas.

3.6 Características tumorales

En relación a la histología del tumor, el intestinal fue el más frecuente con 167 casos (51,4%), seguido del difuso 99 (30,5%), mixtos 22 (6,8%), y 37 casos sin clasificar (11,3%) (Figura 73).

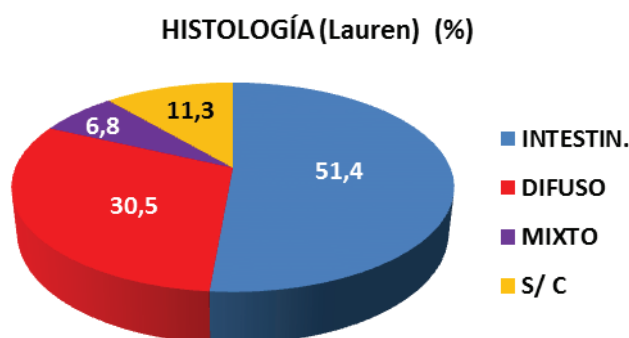


Figura 73: Histología. Clasificación de Lauren

En relación a la diferenciación tumoral (bien, moderada o mal): los bien diferenciados fueron 15 (4,6%), moderadamente 92 (28,3%), mal diferenciados 164 (50,5%) y sin clasificar 54 (16,6%) (Figura 74).

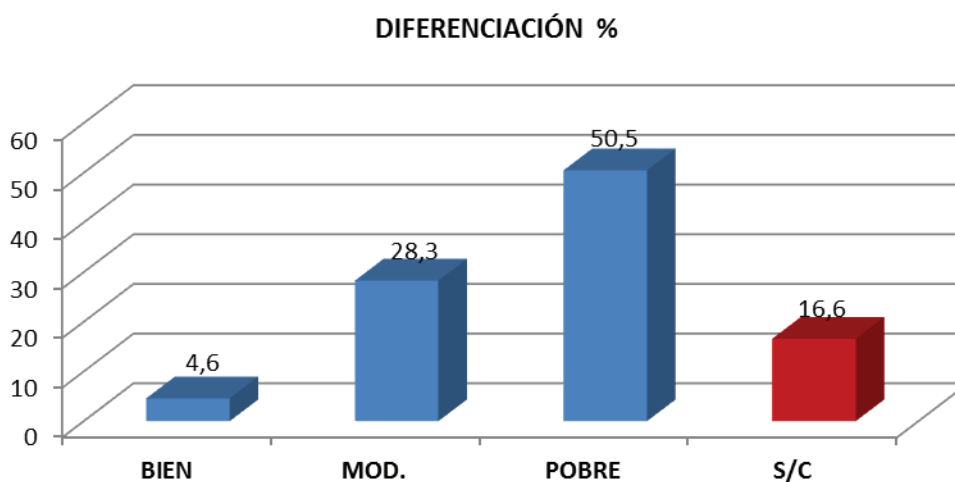


Figura 74: Diferenciación. Clasificación de Broders

La determinación de citología en líquido peritoneal se realizó en 48 pacientes (14,8%), siendo positiva en 16 (33,3%), que coinciden salvo en un paciente, con tumores

con metástasis evidentes en la intervención y negativa en 32 (66,7%) a pesar de que en 7 pacientes había metástasis.

El tamaño de los tumores osciló entre 1 a 18 cm, con una moda de 5. En el percentil 25 están los tumores hasta 3,4 cm, en el percentil 50 los de hasta 5 cm y en el percentil 75 los que miden a partir de 7 cm.

A la hora de clasificarlos en función de su tamaño, se tomó los cuatro cm de diámetro como medida de corte, encontrando dentro de los pacientes resecados, 97 tumores cuyo diámetro mayor era igual o menor de 4 cm (36,6%), 157 tumores con diámetro mayor de 4 cm (59,2%) y 11 tumores en los que no se describe su tamaño (4,2%) (Figura 75).

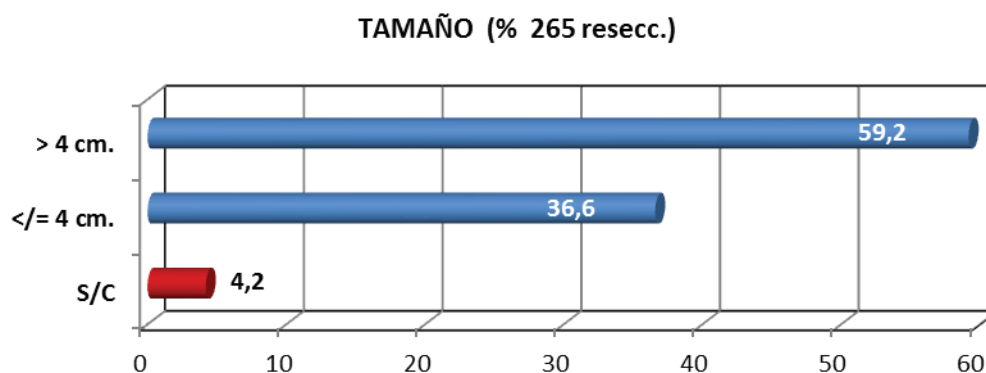


Figura 75: Tamaño del tumor

Por la clasificación de Borrmann en los tumores resecados y excluyendo los carcinomas precoces, la distribución fue de, 18 tumores de tipo 1 (8,1%), 19 de tipo 2 (8,5%), 118 de tipo 3 (52,9%), y 123 de tipo 4 (30,5%) (Figura 76).

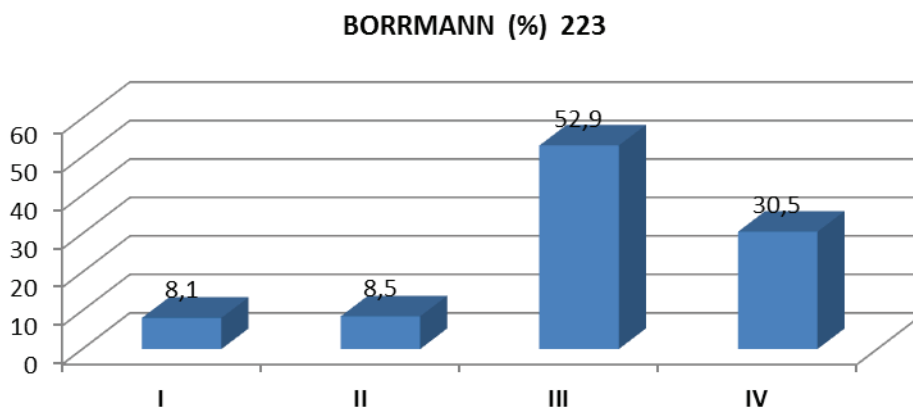


Figura 76: Clasificación de Borrmann

Otras características anatomopatológicas valoradas fueron: metaplasia intestinal en 104 casos (32%) y gastritis crónica atrófica en 148 (45,5%). En 16 casos (6%) se encontró una distribución multifocal del tumor. Existía permeación vasculolinfática en 105 casos (39,6%) y presencia de células en anillo de sello en 82 (25,2%) (Figura 77).

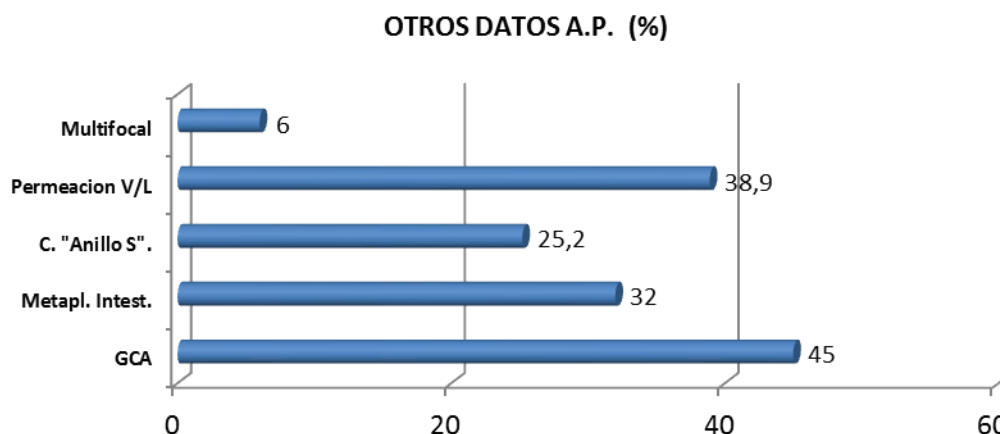


Figura 77: Otros datos anatomopatológicos

Cuando se recogieron los datos del periodo 2003-2007 se aplicó la 6ª clasificación TNM.

3.7 Clasificación TNM 6ª

Utilizando dicha clasificación encontramos en función de la T: Tis en dos tumores (0,6%), T1 39 (12,3%), T2 72 (22,2%), T3 100 (30,5%), y T4 92 (28,3%), con 20 tumores Tx (6,2%) (Figura 78).

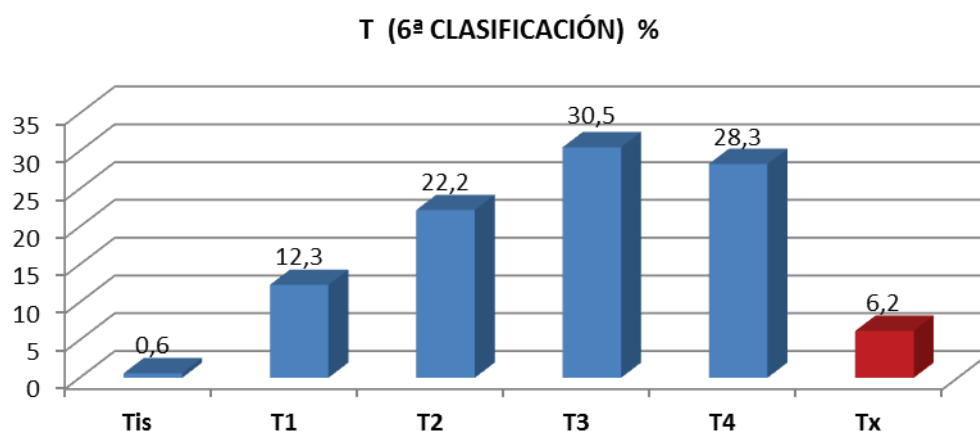


Figura 78: 6ª clasificación T

Para la N: N0 en 89 casos (27,4%), N1 en 104 (32%), N2 en 48 (14,8%), N3 en 22 (6,8%) y los 62 Nx (19%), (corresponden a los 60 pacientes no resecados y 2 pacientes con linfadenectomía en los que no hay información concluyente por parte del patólogo) (Figura 79).

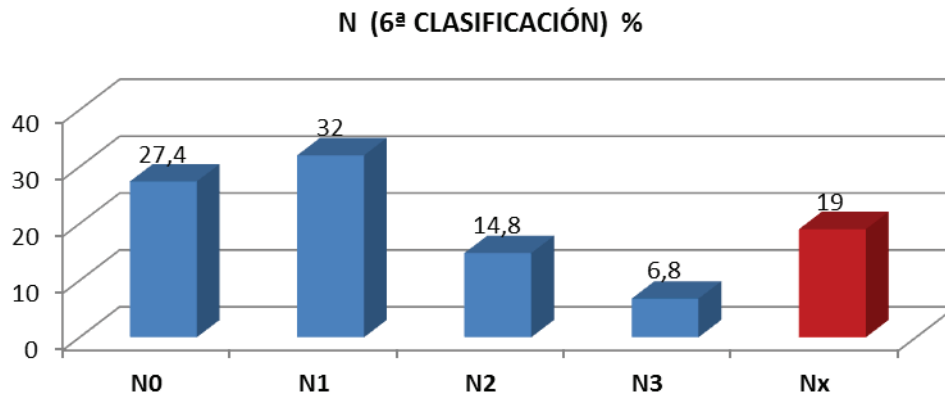


Figura 79: 6ª clasificación N

Las metástasis estaban presentes en 91 pacientes (28%), relacionándose con 54 casos de carcinomatosis (59,3%). La distribución fue: peritoneales 52 (57,1%), ganglionares (más de 15 ganglios afectados) 22 (24,2%), hepáticas en 15 (16,5%) y finalmente 2 casos con metástasis hepáticas y peritoneales (Figura 80).

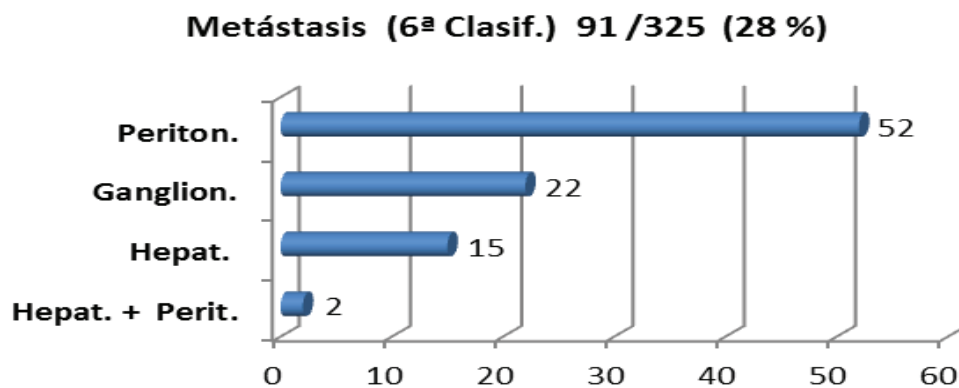


Figura 80: Metástasis

La clasificación por estadios se distribuye entre: Estadio Tis, dos casos (0,6%), Estadio Ia 32 (9,8%), Estadio Ib 30 (9,2%), Estadio II 55 (16,9%), Estadio IIIa 50 (15,4%), Estadio IIIb 19 (5,8%), Estadio IV en 115 (35,4%) y sin clasificar 22 (6,8%) (Figura 81).

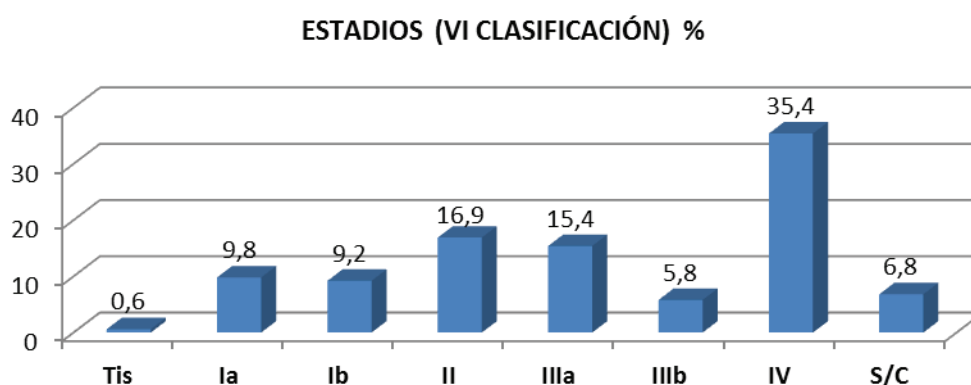


Figura 81: 6ª clasificación Estadios

Solo 42 tumores (12,9%) fueron considerados como “Precoces”, estando afectada la mucosa (T1a) en 19 (45,2%) y con afectación de mucosa y submucosa (T1b) en 23 (54,8%).

Los tipos morfológicos fueron: tipo I protrusivo 18 (42,8%), del tipo II plano, 1 en IIa (2,2%), 5 en IIb (12%) y 5 en IIc (12%) y 13 del tipo III ulcerado (31%) (Figura 82).

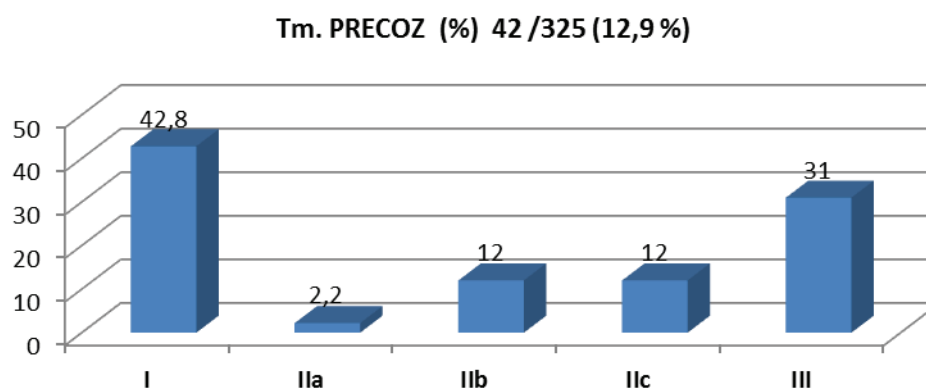


Figura 82: Tumores precoces

En 8 casos (19%) de tumores “early” existían ganglios positivos, tres de ellos con afectación de la capa mucosa y los cinco restantes tenían afectada la submucosa.

Realizamos un estudio comparativo con la 7ª clasificación TNM para evaluar diferencias entre los estadios que pudieran tener implicación terapéutica y pronóstica.

3.8 Clasificación TNM 7ª

En esta 7ª clasificación la T se distribuye en: Estadio Tis dos casos (0,6%), T1a con 18 (5,6%), T1b en 22 (6,8%), T2 en 23 (7,1%), T3 en 48 (14,8%), T4a en 97 (29,8%), T4b en 95 (29,2%) y Tx en 20 (6,2%).

Por lo que respecta a la N, la distribución fue de N0 89 (27,4%), N1 50 (15,4%), N2 51 (15,7%), N3a 47 (14,5%), N3b 26 (8%) y Nx 62 (19,1%).

En la 7ª clasificación ya no está presente el concepto de metástasis para N3 (más de 15 ganglios infiltrados) y solo se considera la existencia de M1 cuando la citología del líquido peritoneal es positiva o existen metástasis a distancia del tumor primario. Si se aplica la 7ª clasificación, son 71 los pacientes con metástasis.

En los 16 pacientes con citología positiva, 14 presentaban metástasis macroscópicas y en los dos restantes no se evidenciaron.

Los estadios también se modifican desdoblándose el estadio II en A y B y formando tres estadios III (A, B y C).

Aplicando estos cambios resultan: Estadio Tis 2 (0,6%), Estadio IA 32 (9,8%), Estadio IB 18 (5,5%), Estadio IIA 17 (5,2%), Estadio IIB 39 (12%), Estadio IIIA 29 (8,9%), Estadio IIIB 33 (10,1%), Estadio IIIC 59 (18,1%) y Estadio IV 75 (22,8%), y sin clasificar 21 (6,8%)(Figura 83).

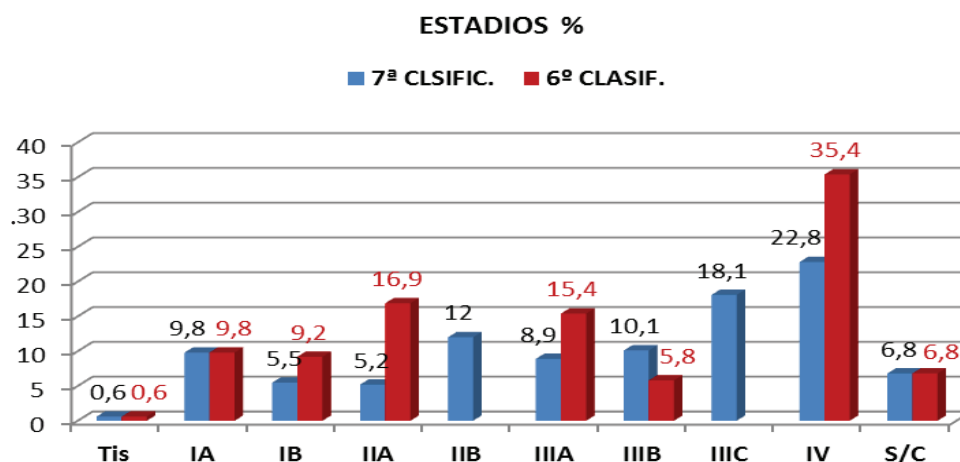


Figura 83: Estadios 6ª/7ª clasificación

3.9 Morbilidad postoperatoria

La morbilidad postoperatoria, excluida la menor (que no aumenta el riesgo ni la estancia), se presentó en 135 casos (41,5%), y sí se disoció por causa quirúrgica o no quirúrgica, la de tipo quirúrgico ocurrió en 56 casos (41,5%) y médica en 41 (30,4%). Se consideró mixta en 38 (28,1%) (Figura 84).

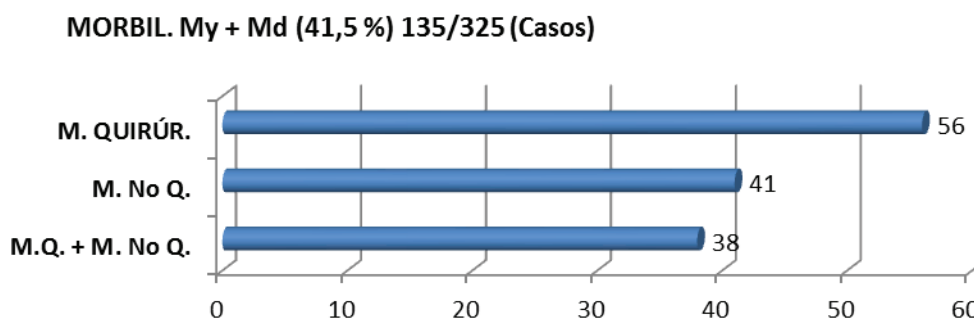
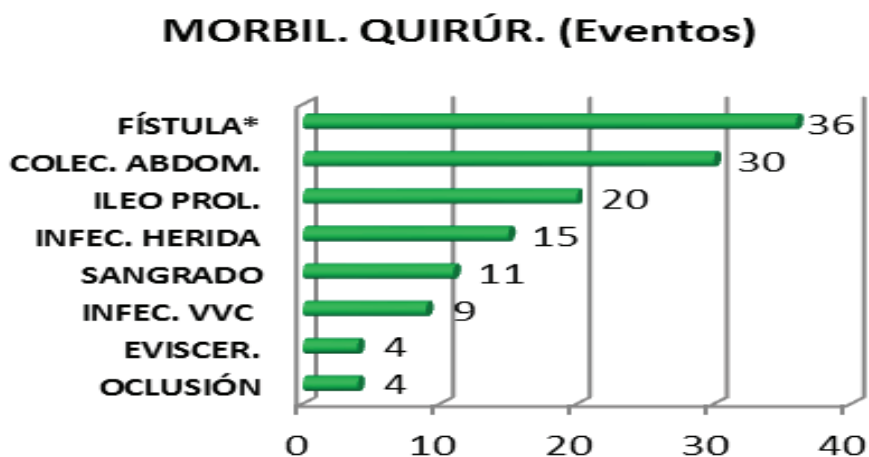
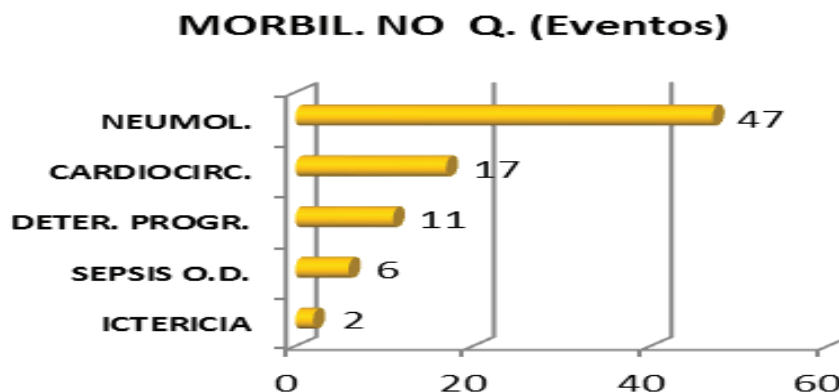


Figura 84: Morbilidad postoperatoria

La morbilidad relacionada con la cirugía fue: fístula 36, colección abdominal 30, íleo prolongado 20, infección de herida 15, sangrado 11, infección de vía central 9, evisceración 4 y oclusión intestinal 4. Los eventos médicos se distribuyeron entre los de tipo neumológico 47, cardiocirculatorio 17, deterioro progresivo 11, sépsis de origen desconocido 6 e ictericia 2 (Figuras 85 y 86).



Figuras 85: Eventos en morbilidad quirúrgica



Figuras 86: Eventos en morbilidad no quirúrgica

Destacan dentro de la morbilidad mayor, complicaciones severas como son las fístulas, colecciones intraabdominales y sangrado.

Se diagnosticaron 30 pacientes con abscesos/colecciones intraabdominales que en 13 casos tenían relación con la existencia de una fístula. Se trataron de forma conservadora 21 (67,8%), por radiología intervencionista cuatro (19%) y 9 reintervenidos (5 drenaje operatorio y 4 en asociación a la corrección de una fístula).

En 35 pacientes resecados (13,2%) se evidenció fístula en el postoperatorio; 12 esofagoyeyunales (34,3%), 16 duodenales (45,7%), 3 yeyunales (8,6%), 2 gastroyeyunales (5,8%), 1 de colon (2,8%) y una pancreática (2,8%). Hay una fístula biliar en un paciente no resecado (Figura 87).

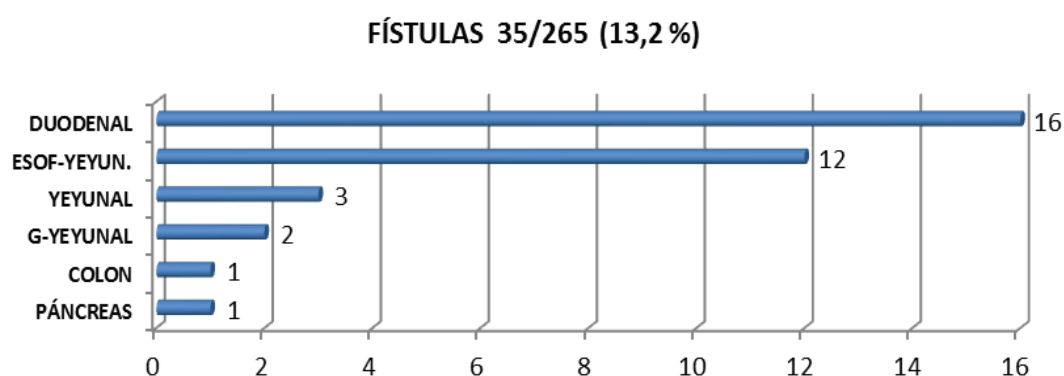


Figura 87: Fístulas

En total se reoperó a 31 pacientes (11,7%) de los 265 resecados: 12 por fístula (38,7%), 5 por sangrado (16,1%), 4 por colecciones/abscesos intraabdominales (12,9%), 4

por oclusión (12,9%), 4 por evisceración (12,9%) y un caso por apendicitis aguda y otro retirada de un drenaje emigrado (3,2%) cada uno (Figura 88).

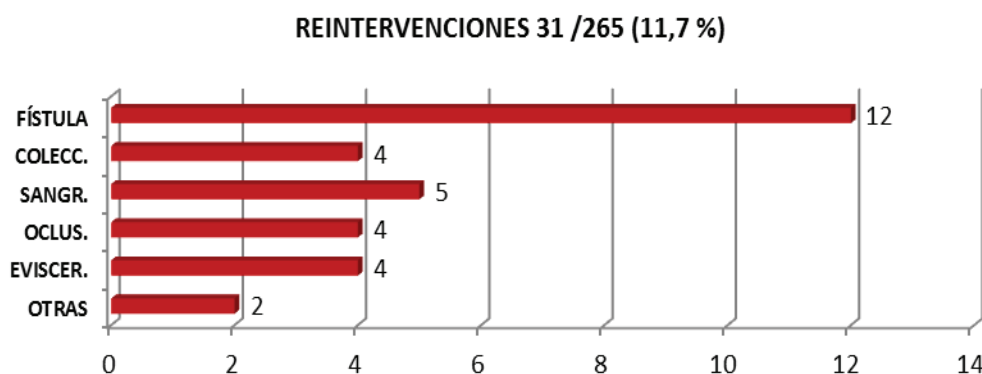


Figura 88: Reintervenciones

De los 35 pacientes con fístula se interviene a 12 (34,3%); 4 por fístula esofagoyeyunal (33,3%), 4 por fístula duodenal (33,3%), 2 por fístula yeyunal (16,8%), una fístula gastroyeyunal y otra de colon (8,4%) cada uno (Figura 89).

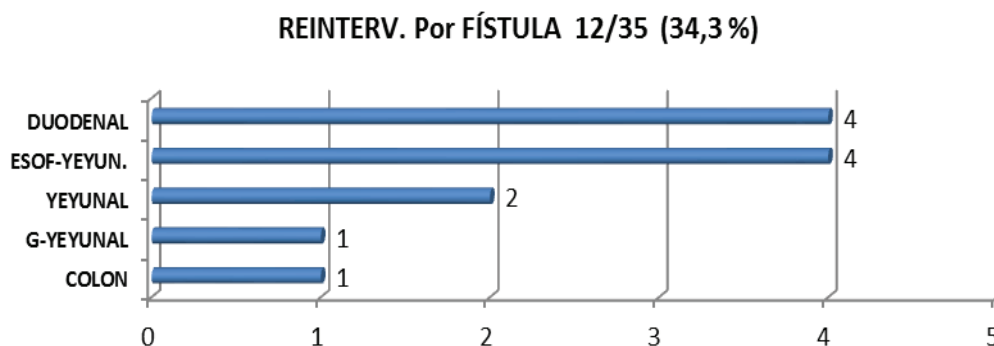


Figura 89: Reintervención por fístula

3.9.1 Morbimortalidad operatoria en función de distintas variables

La morbilidad global fue 41,5% y la mortalidad 12,6% (Figura 90), mostrando valores con diferencia significativa en presencia de patología mayor asociada (Figura 91).

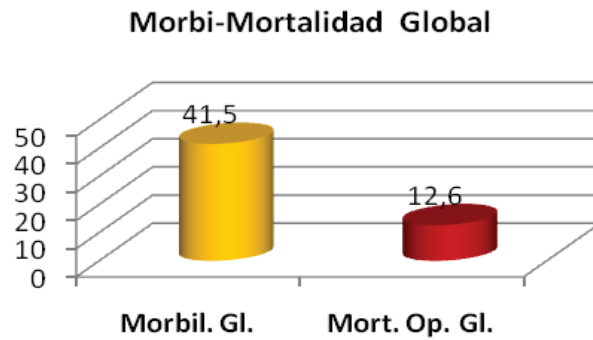


Figura 90: Morbimortalidad global

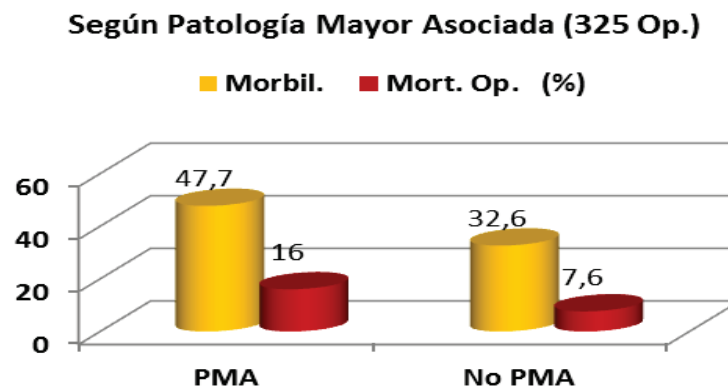


Figura 91: Morbimortalidad/Patología mayor asociada Morb p: 0,008 Mort p: 0,016

Las complicaciones fueron similares según el tipo de resección y destaca la elevada mortalidad en los no resecados (Figura 92 y 93).

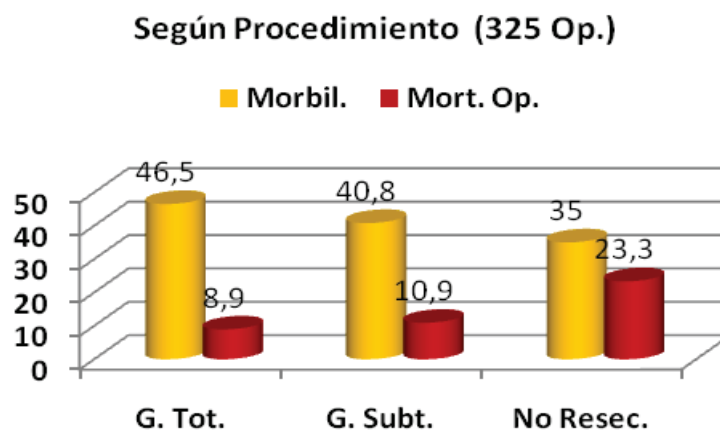


Figura 92: Morbimortalidad/Procedimiento

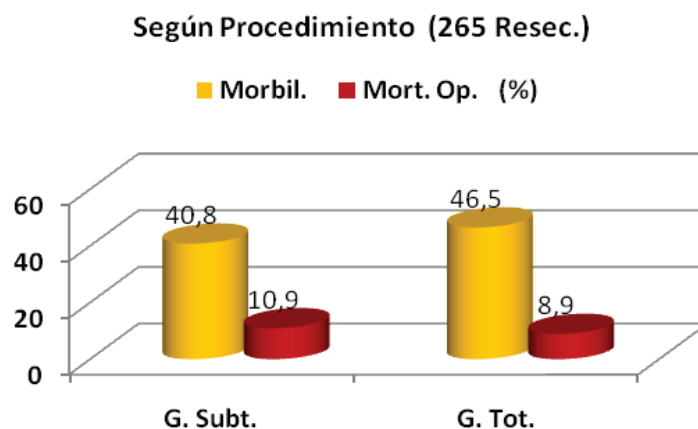


Figura 93: Morbimortalidad/Gastrectomía Morb p: ns Mort p: ns

Se estudió la morbilidad en relación con la edad (Figura 94). Destacan los resultados peores en el grupo de más edad, con una mortalidad operatoria significativamente mayor.

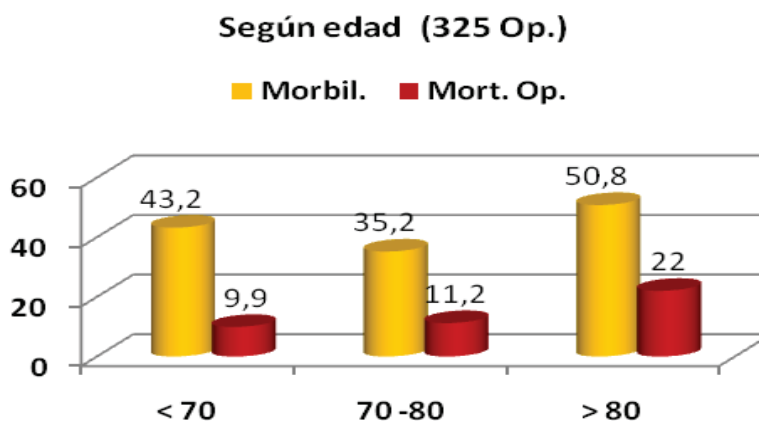


Figura 94: Morbimortalidad/Edad Morb p: ns Mort p: 0,030

No apreciamos diferencias en el estudio de morbilidad de toda la serie (resecados y no resecados) en función del grupo de cirujanos, pero si se dieron en la mortalidad operatoria de los pacientes resecados, con una menor incidencia en el grupo de UEG (Figura 95, 96).

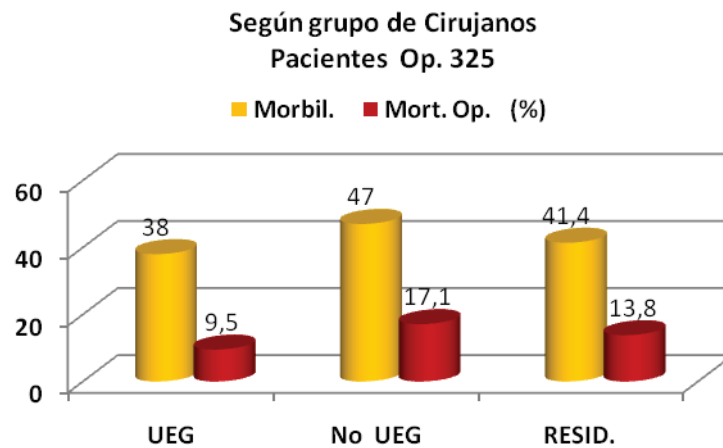


Figura 95: Morbimortalidad serie/Grupo de cirujanos Morb p: ns Mort p: ns

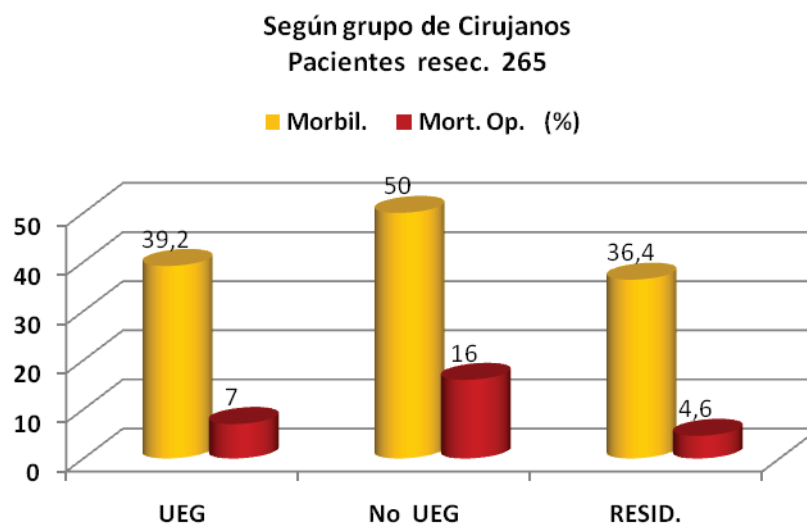


Figura 96: Morbimortalidad resecados/Grupo cirujanos Morb p: ns Mort p: 0,049

Se evidenció que también existían diferentes resultados respecto a la mortalidad operatoria cuando se comparaban el grupo de cirujanos no pertenecientes a la UEG con el grupo de la UEG y los residentes que operan tutelados en la misma (Figura 97).

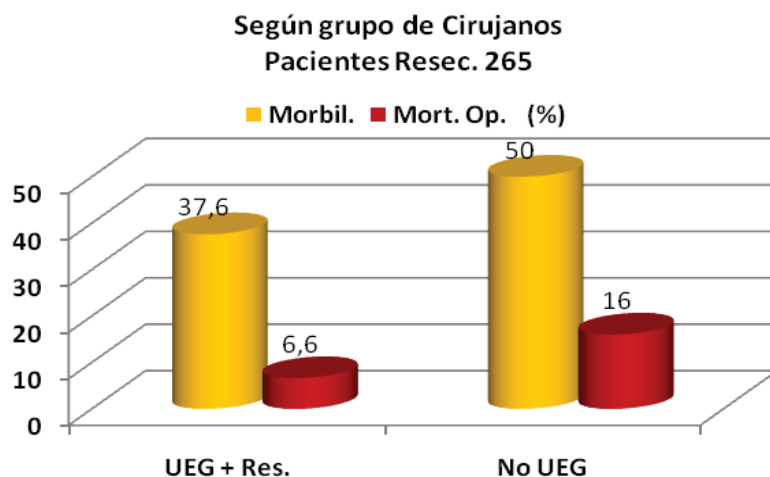


Figura 97: Morbimortal resecados/Dos grupos de cirujanos Morb p: ns Mort p: 0.015

En función de la linfadenectomía, el estudio de la morbilidad no presentó diferencias significativas, pero sí la mortalidad operatoria que fue significativamente inferior en la D2 (Figura 98).

Morbi-mortalidad en Resección

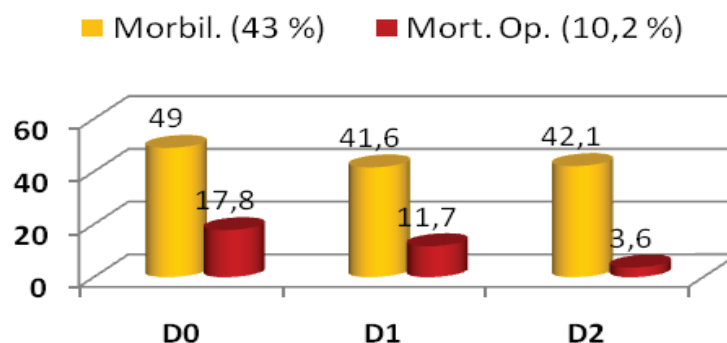


Figura 98: Morbimortalidad/Linfadenectomía Morb p: ns Mort p: 0,029

En la valoración de las complicaciones por gestos quirúrgicos añadidos, se tuvo en cuenta fundamentalmente la esplenectomía, pancreatometomía y las reintervenciones, éstas últimas lastradas con alta mortalidad (Figura 99).

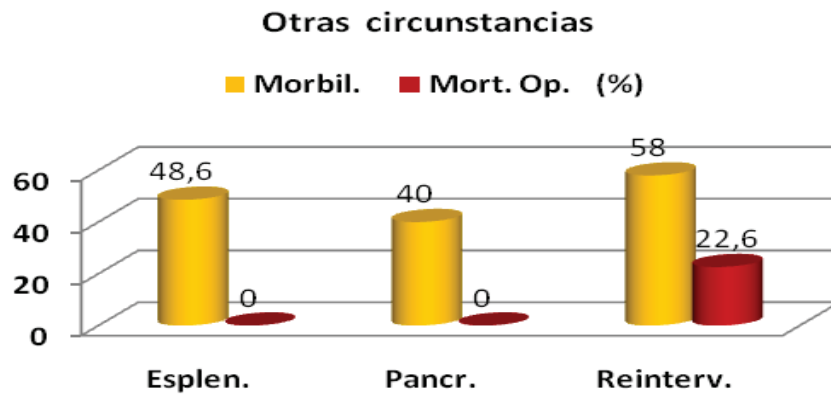


Figura 99: Morbimortalidad/Otros circunstancias

La intención de la cirugía presentó diferencias significativas según el equipo quirúrgico (Figura 100, 101) con mayor número de curativas en la UEG y también en las edades, con más curativas en los más jóvenes (Figura 102).

Cirujanos y C. Curat. vs C. Paliat. (265)

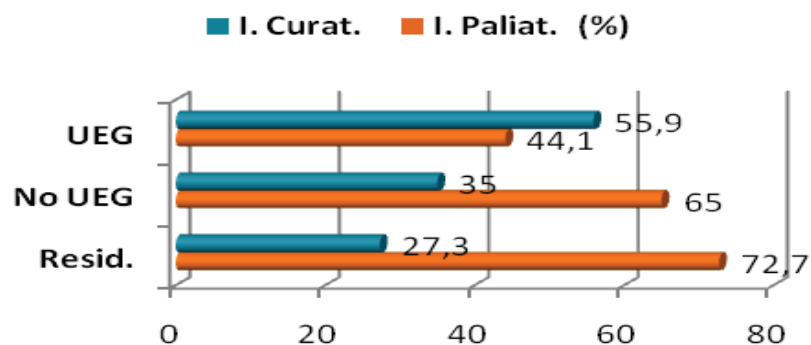


Figura 100: Grupo cirujanos/Intención p: 0,001

Cirujanos y C. Curat. vs Paliat. (265)

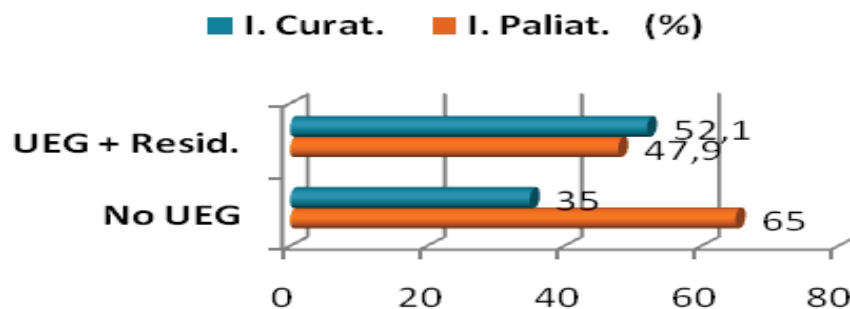


Figura 101: Dos grupos cirujanos/Intención p: 0,007

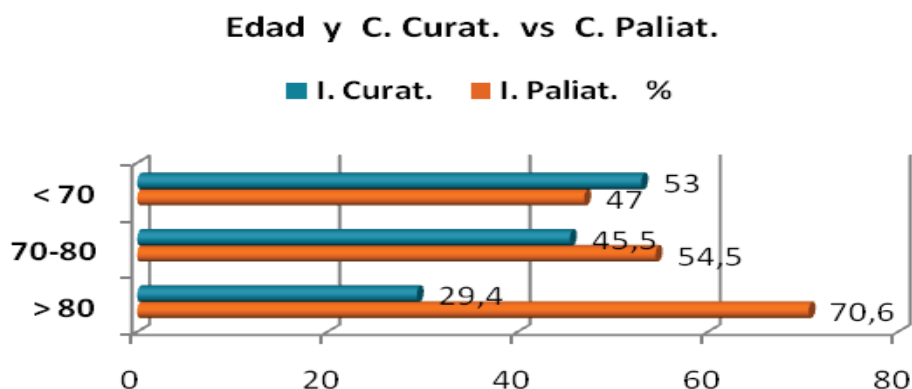


Figura 102: Edad/Intención p: 0,019

Una vez analizados los resultados globales de la serie, se valoró en qué medida éstos podían variar en función de los grupos de edad y gestos quirúrgicos como tipo de gastrectomía y linfadenectomía (Figura 103, 104). No se apreciaron diferencias en la morbilidad por el tipo de gastrectomía pero sí en la mortalidad de la gastrectomía total, a expensas de los mayores de 80 años.

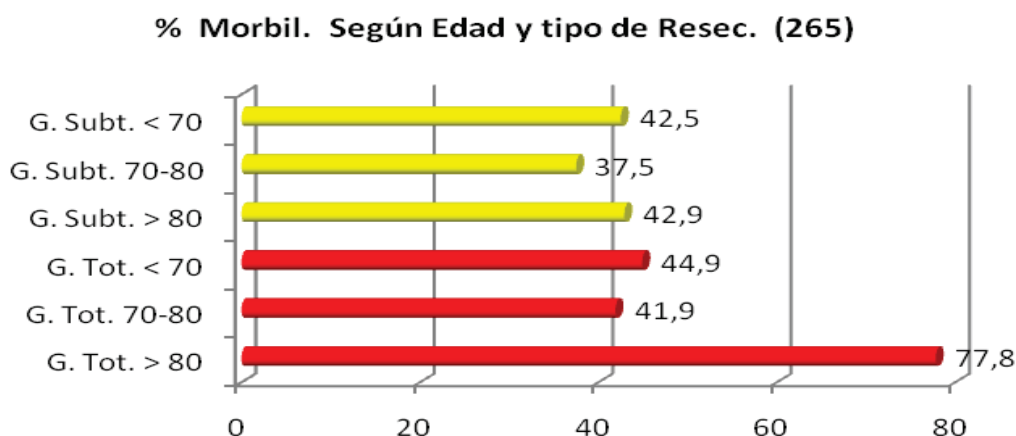


Figura 103: Morbilidad edades/Gastrectomía Subt p: ns Tot p: ns

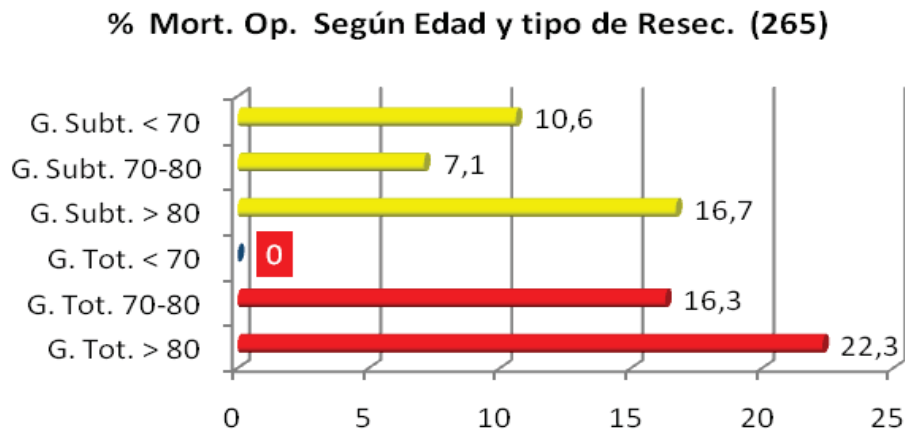


Figura 104: Mortalidad edades/Gastrectomía Subt p: ns Tot p: 0,008

No se dieron diferencias estadísticamente significativas en la morbilidad relacionada con la linfadenectomía en función de los grupos de edad a pesar de que de nuevo son los más ancianos y sobre todo en la D2, los que presentan peores resultados. La mortalidad sí mostró diferencias para D0 y D2 y no se dieron en la D1 (Figura 105, 106).

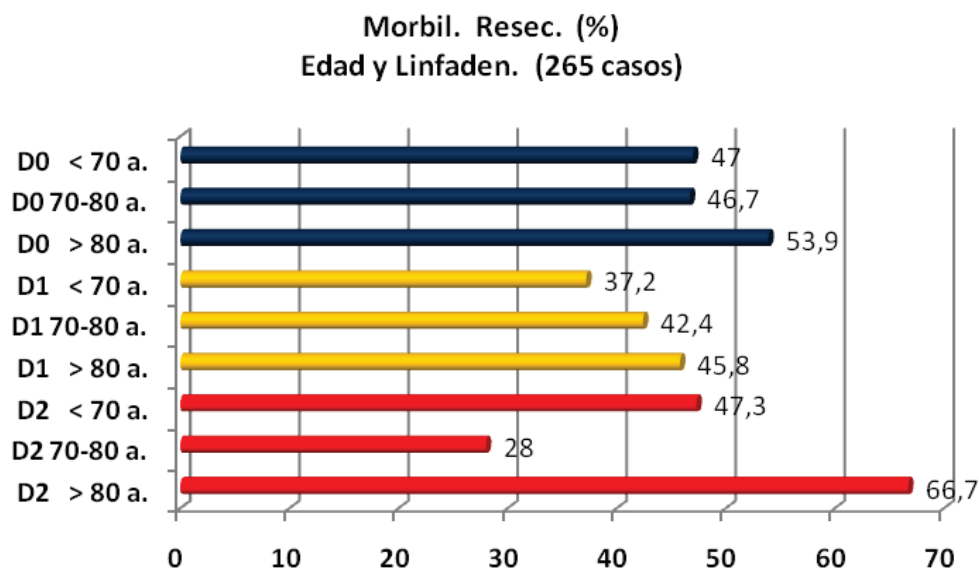


Figura 105: Morbilidad edades/Linfadenectomía p: ns

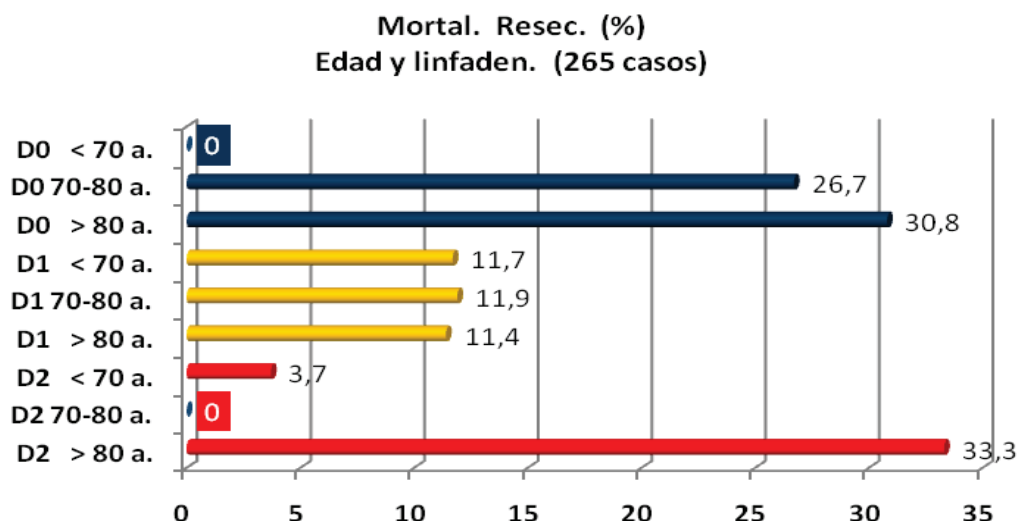


Figura 106: Mortalidad edades/Linfadenectomía

D0 p: 0,050 D1 p:ns D2 p: 0,014

3.10 Estancia hospitalaria

La estancia media preoperatoria fue de 12,88 días (extremos de 0 a 44) y una mediana de 12. La estancia media postoperatoria fue de 18,34 días (extremos 1 a 109) y una mediana de 12.

Estancia H. (días)	X	R	Me
E. Preop.	12,88	0 - 44	12
E. Postop.	18,34	1 - 109	12

Tabla 2: Estancia hospitalaria

Reingresaron 77 pacientes (27%) del total de la serie. En relación con la persistencia o recidiva tumoral 46 (60%), por oclusión o estenosis 10, por otros tumores 6, por abscesos/colecciones o fístulas 3, por eventración 2, intolerancia a la ingesta 2 y por otras causas 8 (Figura 107).

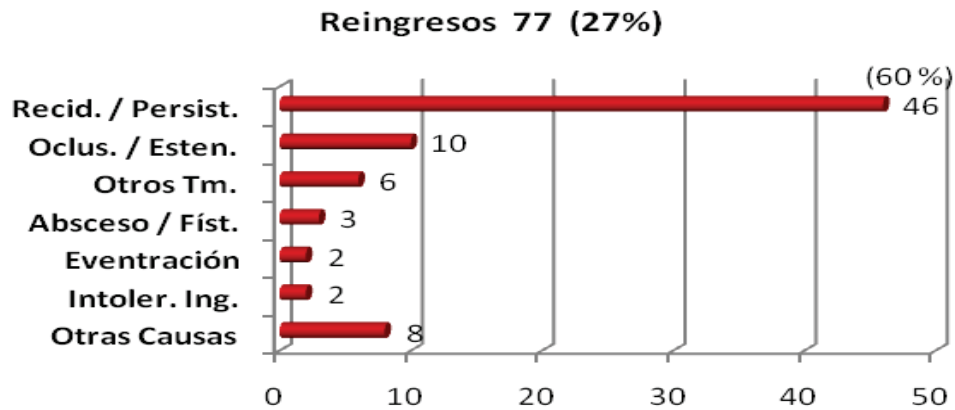


Figura 107: Causas de reingreso

3.11 Tratamiento quimioradioterápico

Se realizó neoadyuvancia en 3 pacientes.

En 9 pacientes tras quimioterapia paliativa (entre 8 y 12 ciclos), se practicó cirugía de rescate: 4 gastrectomías totales, 3 laparoscopias diagnósticas, 1 laparotomía exploradora y 1 gastroenterostomía.

Se estableció por protocolo en los pacientes resecaados, en los casos a partir de T3 y/o ganglios positivos y en función de las características y edad del paciente, tratamiento adyuvante quimio/radioterápico según esquema McDonald en 48 pacientes. Se utilizó quimioterapia paliativa en 44 (Figura 108).

En 2 pacientes que habían completado adyuvancia fue preciso ampliar el tratamiento con segunda línea por persistencia de enfermedad.

Siete pacientes recibieron radioterapia paliativa por progresión de la enfermedad.

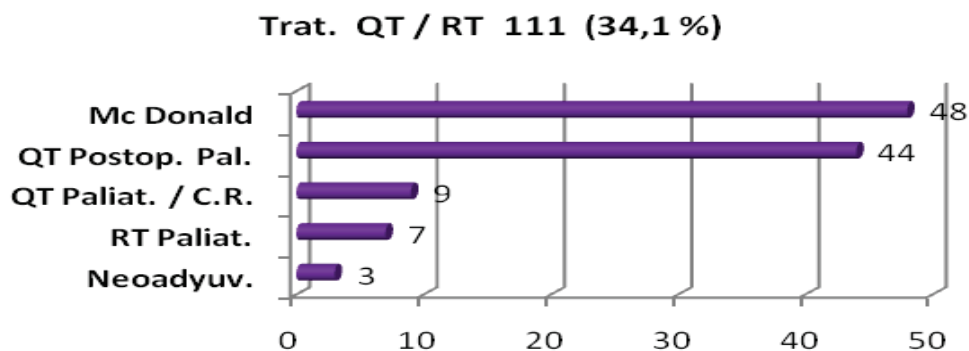


Figura 108: Tratamiento QT/RT

3.12 Mortalidad

A fecha 31 de diciembre de 2012 se completa la revisión a cinco años de la totalidad de la serie, hay 77 pacientes vivos (23,7%) y han fallecido 248 (76,3%).

De los 60 pacientes no resecados, solo sobrevive uno (1,6%).

La mortalidad de la serie ha sido de 248 pacientes (76,3%) y se distribuye entre: postoperatoria (12,6%), a consecuencia de la enfermedad tumoral gástrica (49,5%), por otras causas (10,5%) y es desconocida (3,7%) (Figura 109).

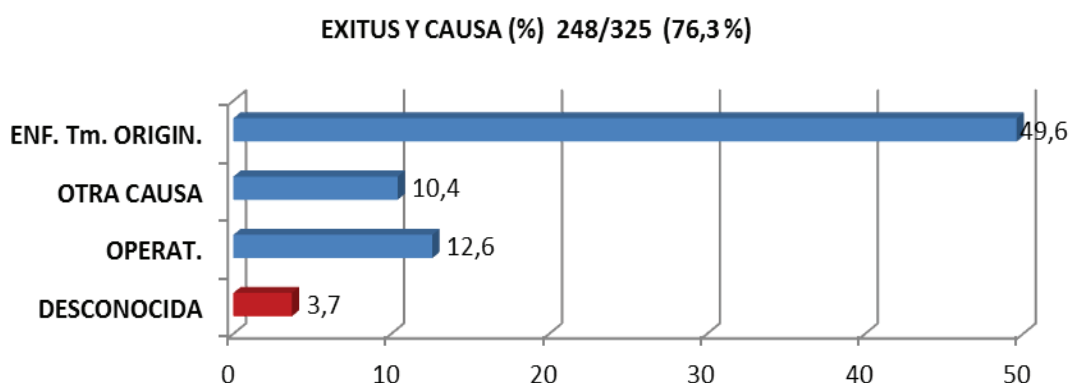


Figura 109: Éxitus y causa

La mortalidad operatoria de la serie se reparte entre: 14 (34,1%) infección/sépsis de origen abdominal (secundaria a 11 fístulas y 3 abscesos), cardiocirculatoria 11 (26,8%), neumológica 5 (12,2%) y deterioro progresivo en otros 11 pacientes (26,8%) (Figura 110).

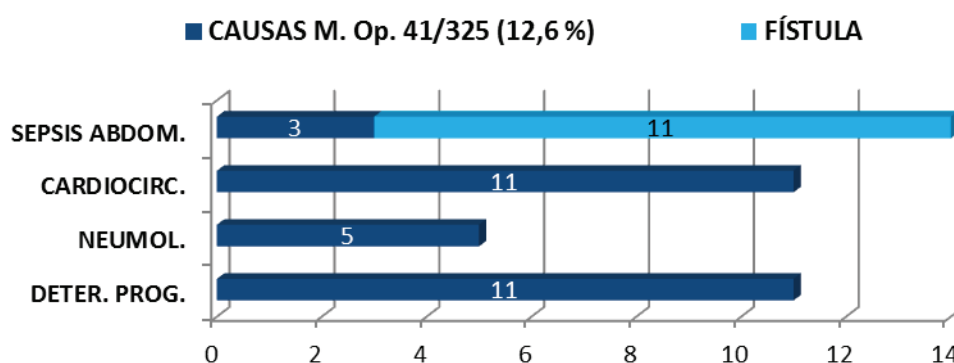


Figura 110: Causas de mortalidad operatoria

3.13 Supervivencia

En Occidente la tasa de supervivencia a 5 años suele ser inferior al 30% situación diferente a lo que sucede en Oriente, Japón y Corea sobre todo, con tasas muy superiores.

La tasa relativa de supervivencia a 5 años por cáncer gástrico compara la supervivencia observada en personas con este tumor con la supervivencia esperada en las personas sin este cáncer. Esta tasa de supervivencia ha mejorado gradualmente en los últimos 30 años. Una de las causas por las que la tasa de supervivencia general es desfavorable en occidente consiste en que en la mayoría de los casos el tumor se detecta en fases avanzadas.

Se valoró la supervivencia global de la serie que estuvo en torno al 30% (con una mediana de 19,56 +/- 2,58 meses) y en el estudio bivariante la relacionada con distintas variables como: resección (p: 0,000) intención curativa/paliativa (p:0,000), cirugía R0 (p: 0,000), características tumorales como localización (p: ns), histología (p: ns), diferenciación (p: ns), tamaño (p: 0,027), Borrmann (p: 0,017), células en anillo de sello (p: ns), T1 a T4 (p: 0,000), N+/- (p: 0,000) y sus distintas escalas pN (p: 0,000) y metástasis (p: 0,000). De la cirugía se valoró, tipo de gastrectomía (p: ns), linfadenectomía (p: 0,000) y ajustada por estadios agrupados, iniciales (p: 0,049), intermedios (p: 0,004) y avanzados (p: ns), y finalmente por estadio tumoral (p: 0,000). Finalmente en función de los grupos de edad (p: ns) y de cirujanos (p: ns) (Figura 111 a 133).

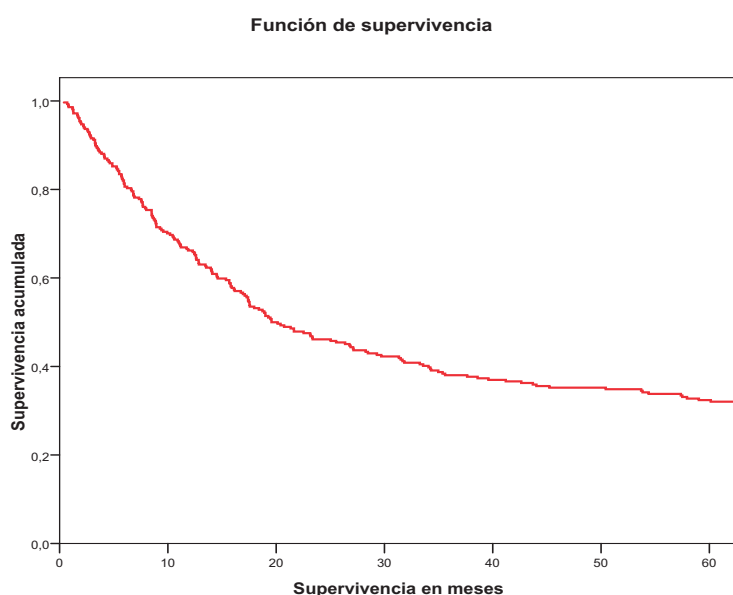


Figura 111: Supervivencia global

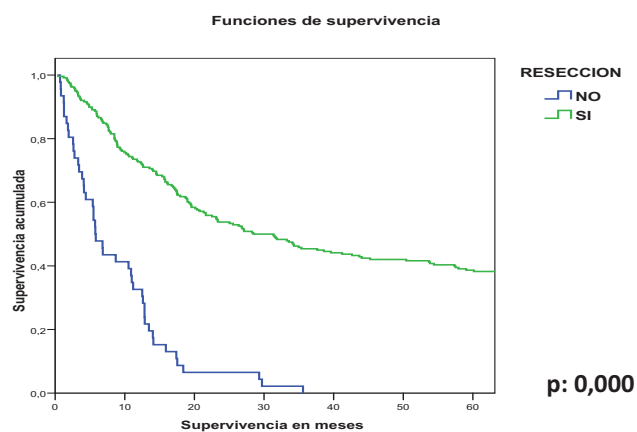


Figura 112: Supervivencia/Resección

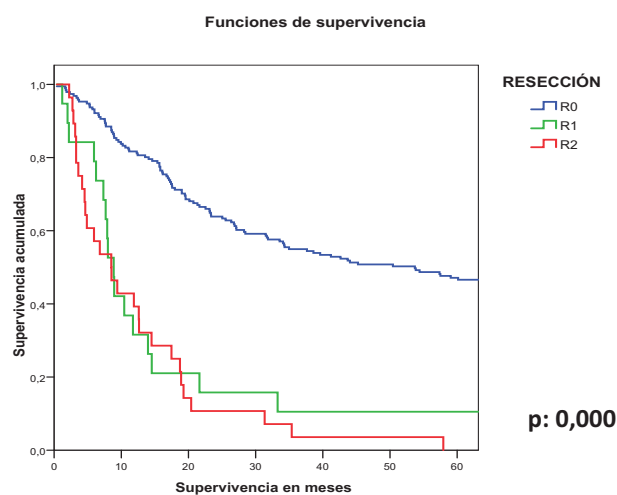


Figura 113: Supervivencia/Cirugía R0

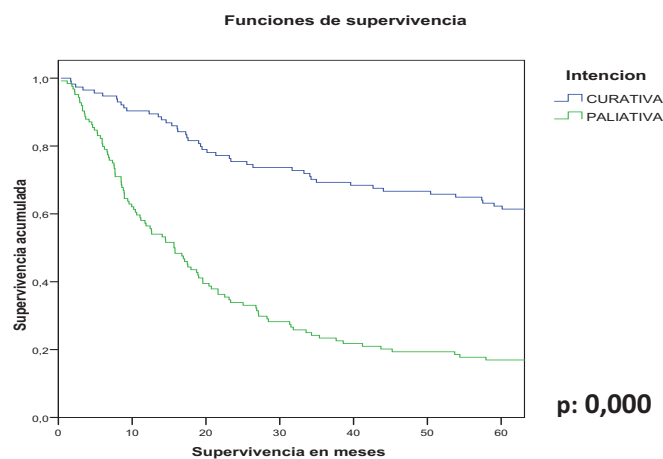


Figura 114: Supervivencia/Intención

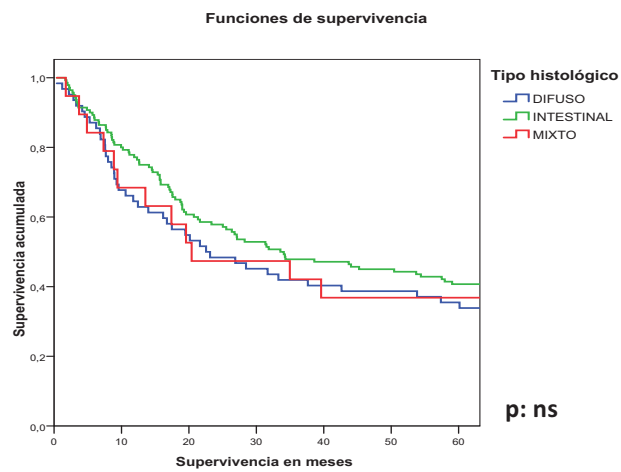


Figura 115: Supervivencia/Histología

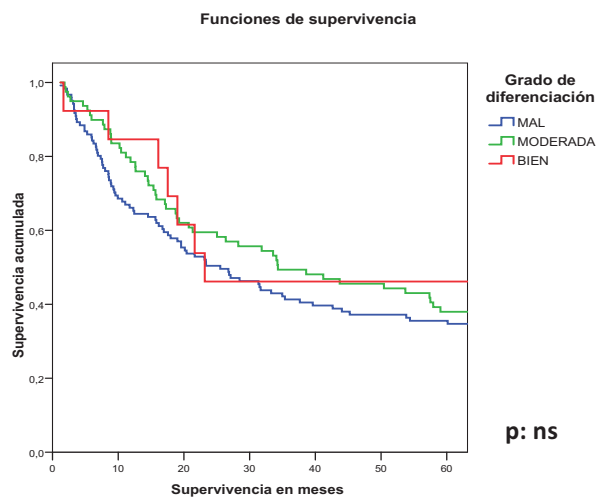


Figura 116: Supervivencia/Diferenciación

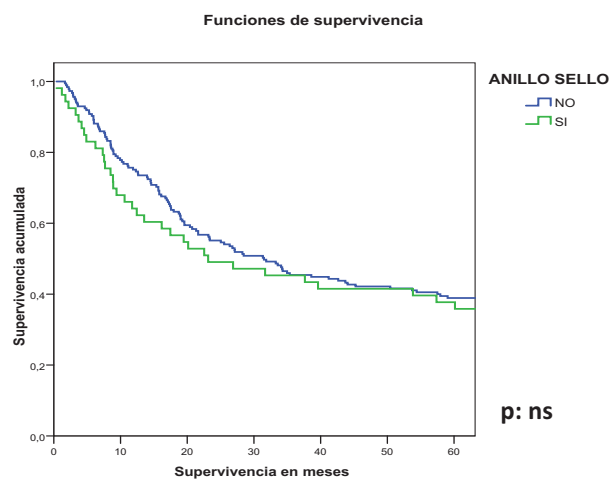


Figura 117: Supervivencia/Anillo sello

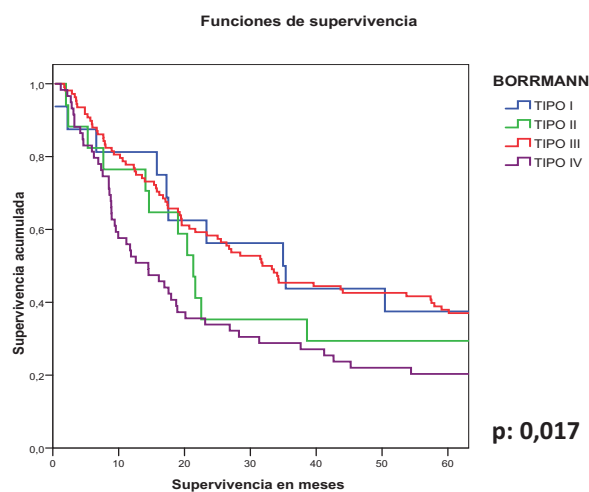


Figura 118: Supervivencia/Borrmann

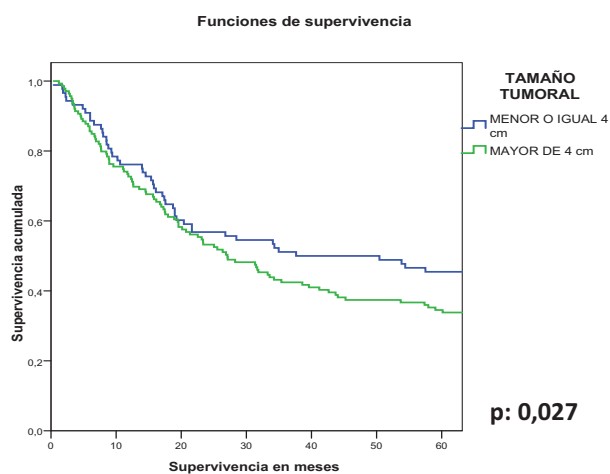


Figura 119: Supervivencia/Tamaño tumor

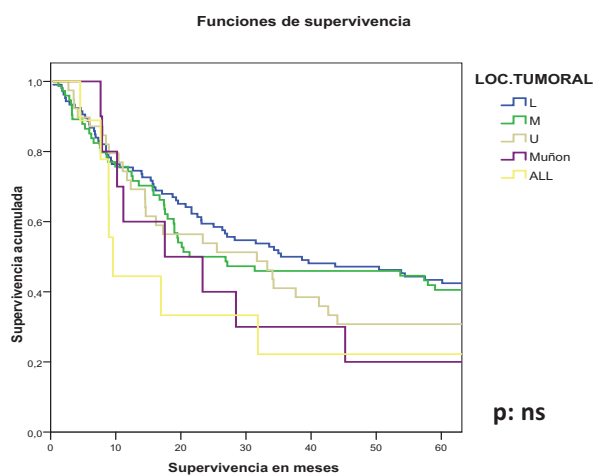


Figura 120: Supervivencia/Localización

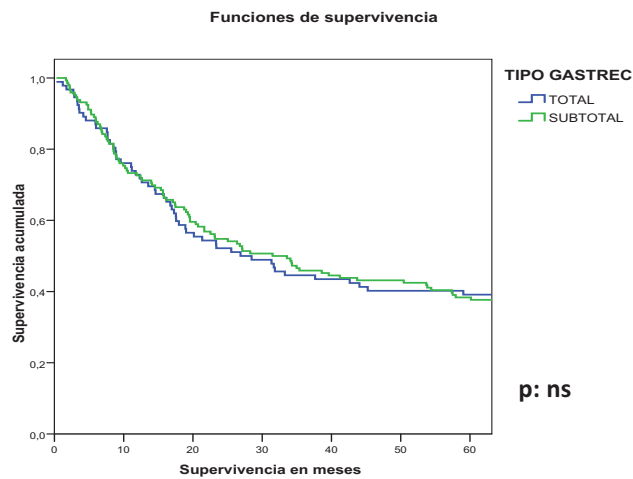


Figura 121: Supervivencia/Gastrectomía

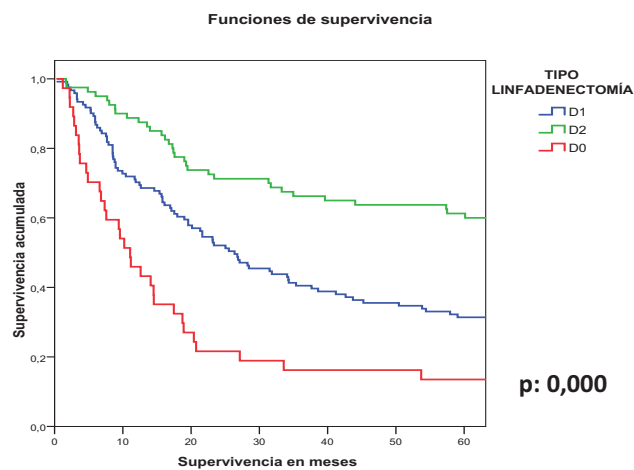


Figura 122: Supervivencia/Linfadenectomía

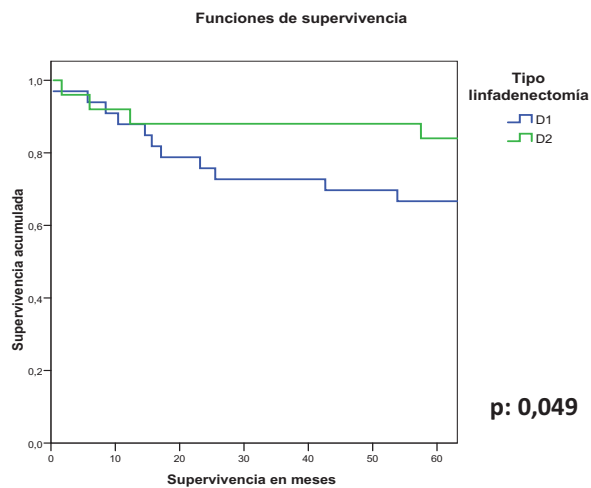


Figura 123: Superv/Linfad/Est. Iniciales

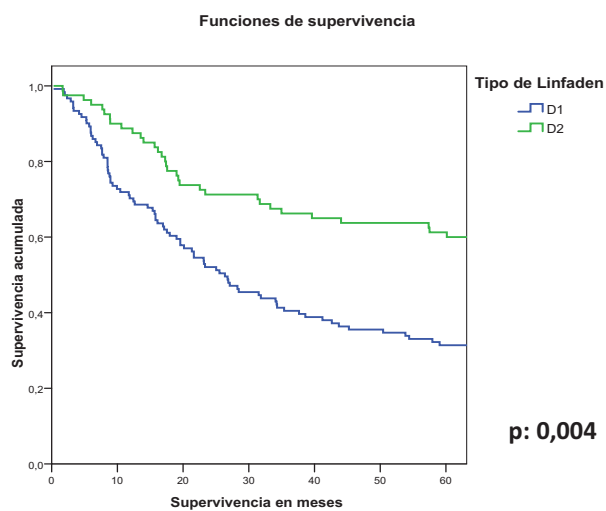


Figura 124: Superv/Linfad/Est. Intermedios

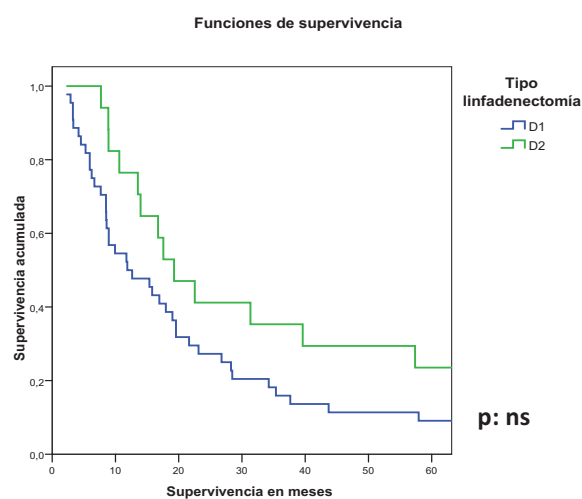


Figura 125: Superv/Linfad/Est. Avanzados

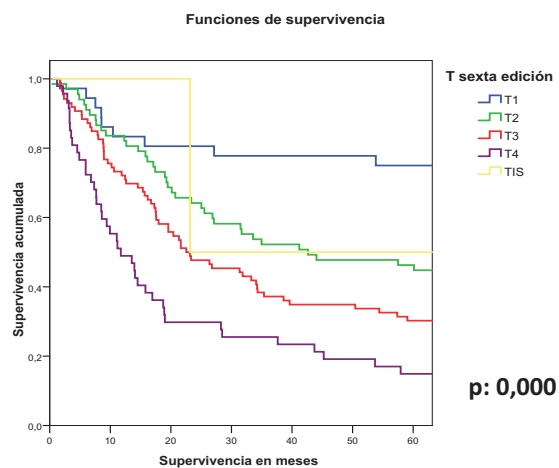


Figura 126: Supervivencia/pT

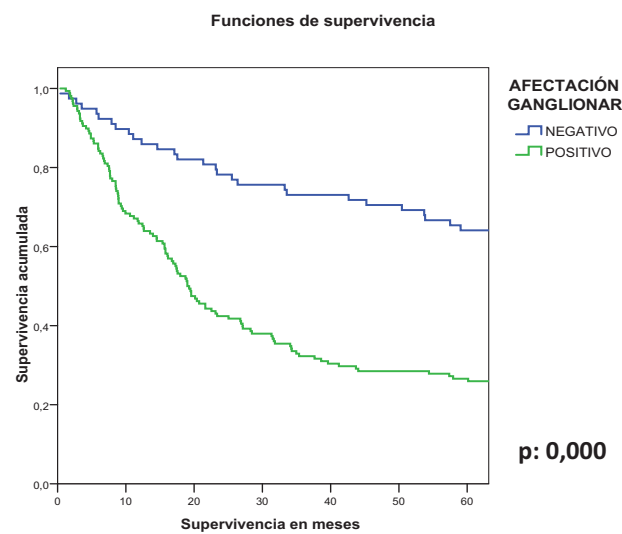


Figura 127: Supervivencia/N+/-

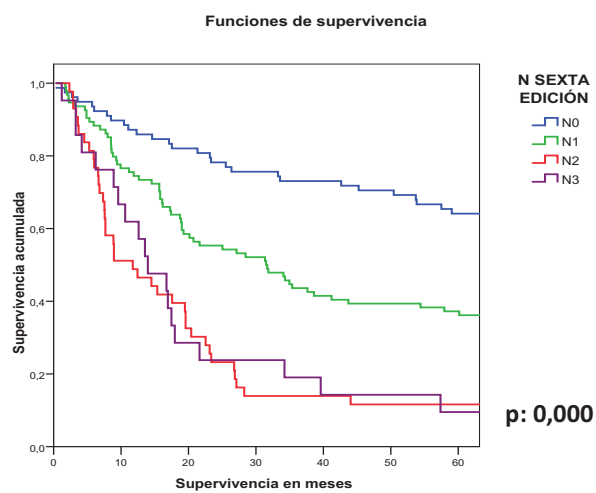


Figura 128: Supervivencia/pN

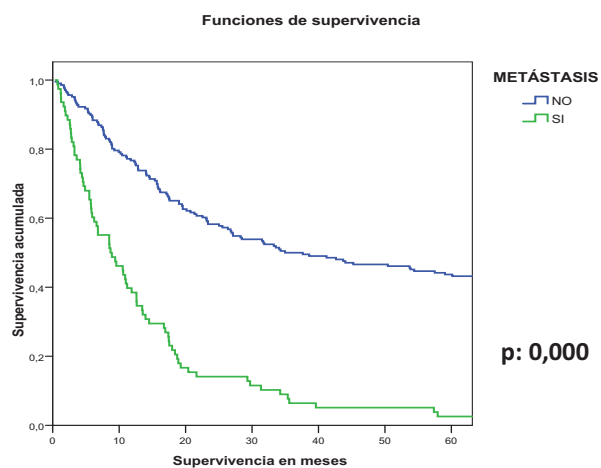


Figura 129: Supervivencia/Metástasis

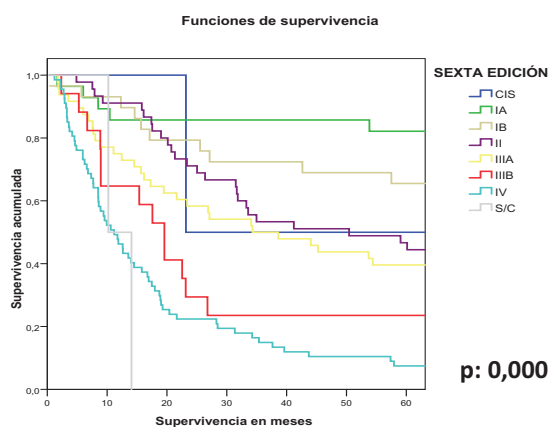
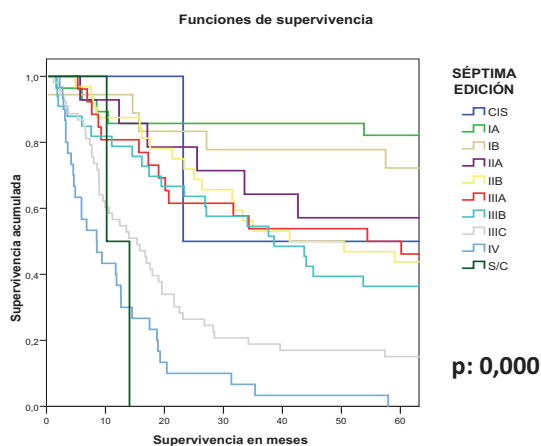
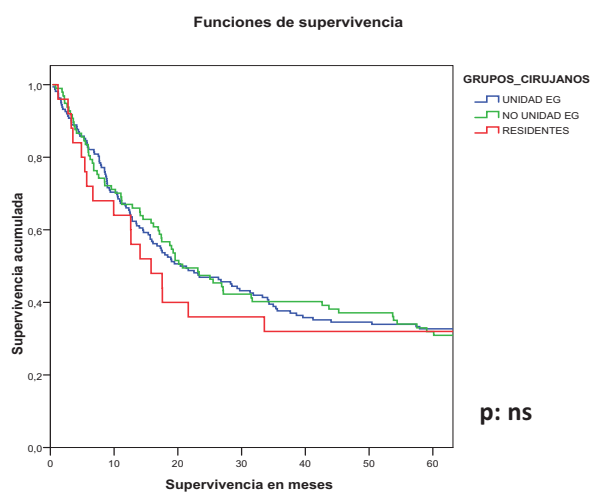
Figura 130: Supervivencia/Estadios 6^a clasificaciónFigura 131: Supervivencia/Estadios 7^a clasificación

Figura 132: Supervivencia/Grupo de cirujanos

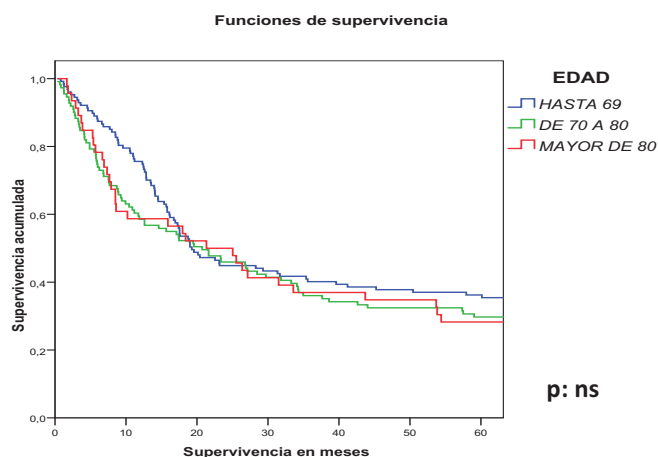


Figura 133: Supervivencia/Edades

A partir de los análisis de supervivencia bivariantes realizados por el método de Kaplan-Meier, se han identificado los factores que presentan diferencias significativas en lo referente al tiempo de supervivencia y partiendo de dichos datos, hemos planteado un modelo de riesgos proporcionales por regresión de Cox.

La variable dependiente es el tiempo de supervivencia en meses, el estado se ha definido en función del evento mortalidad y como covariables se han introducido todas las que fueron significativas en la fase bivariante.

La metodología empleada ha sido la de “pasos hacia delante” en función del estadístico de Wald. La bondad de ajuste del modelo se expresa como -2 logaritmo de verosimilitud. Para cada covariable incluida en el modelo, se ha obtenido el cociente de riesgo (odds ratio) con su intervalo de confianza, así como el valor del coeficiente de regresión y su error típico.

Las covariables que han tenido mayor peso en el estudio de regresión, odds ratio con intervalo de confianza de 95%, han sido: metástasis, cirugía R0, nivel ganglionar de afectación pN, linfadenectomía y resección (Tabla 3).

Así mismo se presentan las variables no incluidas en el modelo con su correspondiente probabilidad (Tabla 4).

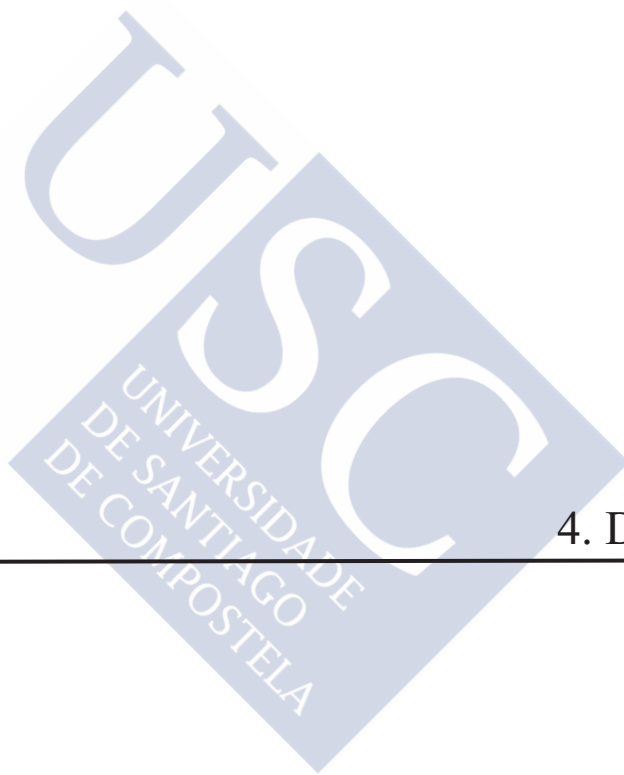
	Coefficiente	Error Típico	Sig.	OR	95,0% IC OR	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
Metástasis	1,278	0,152	,000	3,589	2,662	4,839
R0	,458	,127	,000	1,581	1,234	2,026
N0 a N3	,441	,094	,000	1,554	1,294	1,868
Linfadenectomía	-,545	,137	,000	,580	,443	,758
Resección	-1,011	,527	,055	,364	,129	1,023

Tabla 3: Covariables de mayor peso

Variables que no están en la ecuación(a) a Chi-cuadrado residual = 6,144 con 6 gl Sig. = ,407			
	Puntuación	gl	Sig.
Borrmann	,483	1	,487
Tamaño Tum	1,373	1	,241
pT	2,203	1	,138
Estadio	2,655	1	,103
Inteción	2,075	1	,150
N+/N-	,972	1	,324

Tabla 4: Covariables no incluidas





4. Discusión



DISCUSIÓN:

Cuando nos planteamos hacer la revisión del cáncer gástrico en nuestra área en el quinquenio 2003/07, nos surgieron preguntas que ya se habían puesto de manifiesto en el estudio multicéntrico gallego realizado tres años antes:

1ª ¿Se han producido cambios en torno a esta patología en lo que respecta al tumor, paciente y terapéutica?

2ª ¿Debemos seguir asumiendo que en Occidente se realice el diagnóstico en estadios avanzados?

3ª ¿Aporta beneficio la existencia de unidades funcionales en el diagnóstico y tratamiento de esta patología?

4ª ¿Se debe emplear un protocolo terapéutico similar en todos los pacientes?

Desde hace algo más de una década se evidencia una progresiva disminución en la incidencia del cáncer gástrico tanto en oriente como en occidente. La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), presentó en 2012 estimaciones de incidencia y mortalidad para nuestro país, reportando una incidencia de cáncer gástrico en la población general de 7792 casos (ratio 8,4/100.000) y de mortalidad de 5978 casos (ratio 6,0/100.000) (266). Bien es verdad que se describen áreas de mayor incidencia entre las que se encuentra Galicia, especialmente la costa y las provincias del sur (Figura 134).

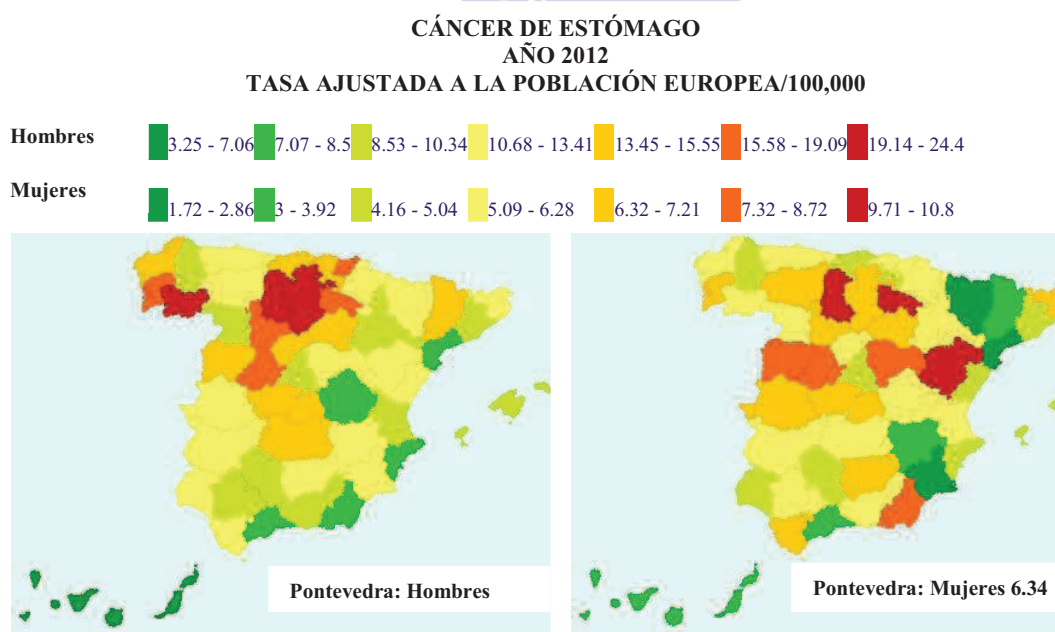


Figura 134: Tasa ajustada mortalidad por cáncer gástrico año 2012

En nuestra revisión de 325 pacientes intervenidos, ha existido una incidencia similar en los tres primeros años y una disminución en los dos últimos (una media de 65 intervenciones/año). En el siguiente quinquenio 2008-2012, la incidencia ha permanecido similar, siendo intervenidos 318 pacientes (media 63,6 intervenciones/año). Desde marzo de 2013 cuando se integra la UEG y hasta el 30 de septiembre de 2014 se han intervenido 84 pacientes más.

Hemos de destacar que el estudio hace referencia al número de pacientes intervenidos, desconociendo la cifra real del cáncer gástrico que no llega al Servicio de Cirugía (en torno al 20 % de todos los diagnosticados, según datos del H. Xeral y del 19,4% en el E.MC.G.).

En los últimos años la indicación terapéutica se establece por consenso en sesión clínica multidisciplinaria con otras unidades implicadas en esta patología, no siendo intervenidos aquellos pacientes a los que la cirugía no les aportará beneficio.

Hemos comparado nuestros resultados con los obtenidos en el E.MC.G, apreciando que no existen grandes diferencias en lo que se refiere a pacientes, tumor y terapéutica. Estos resultados y la impresión subjetiva de que el enfoque en torno a esta patología no se ha modificado en nuestra área, nos obliga a procurar la implantación de un protocolo consensuado que agrupe a las distintas especialidades implicadas, además de la información a la Administración para la aportación de los medios necesarios.

1ª ¿Se han producido cambios en torno a esta patología en lo que respecta al tumor, paciente y terapéutica?

Tumor:

La disminución de la incidencia del cáncer gástrico se ha reflejado de forma discreta en nuestra revisión y únicamente en los dos últimos años del estudio.

A pesar de los cambios que se describen en la histología tumoral en relación a una disminución del tipo intestinal (267), en nuestra serie sigue siendo el más frecuente con 51,4%, el difuso se presenta en el 30,5% y los mixtos son el 6,8%. Hay 11,3% de casos sin clasificar, proporción que probablemente sería menor con patólogos adscritos a la unidad funcional.

Los tumores mal diferenciados fueron la mitad de los casos con 50,5%, seguidos de los moderadamente diferenciados con 28,3% y solo un 4,6% presentaron buena diferenciación. Sin clasificar 16,6%.

Otro de los cambios descritos en los últimos años se refiere a la localización del tumor, con migración desde áreas distales a superiores y cardias (260, 261, 262). A pesar de esta afirmación, en nuestro estudio han seguido predominando los tumores en áreas inferiores y medias (73,6%) (70% en el E.MC.G), frente al tercio superior (15,7%) (18% en E.MC.G), la afectación global (6,8%) y en evidente descenso los cánceres de muñón (4%) al no existir prácticamente cirugía de la úlcera desde hace décadas. La Asociación Española de Cirujanos en 2010 refiere un aumento de la localización proximal con 44%, suponiendo los distales un tercio del total (268).

Se suele relacionar la histología con la localización del tumor, siendo más frecuente el tipo intestinal en el tercio inferior gástrico y en presencia de infección por H.Pylori, mientras que el difuso suele presentarse en áreas proximales.

El tamaño tumoral es uno de los factores que parece tener implicación pronóstica, ya que los mayores, habitualmente están relacionados con tumores infiltrantes. Los 4 cm suele ser una medida a partir de la cual aumenta el riesgo con respecto a lesiones de menor tamaño. En nuestro estudio, las medidas de los tumores resecados oscilaron entre 1 y 18 cm, con una moda de 5, pero 59,2% tenían una medida superior a 4 cm. Existe relación entre el tamaño tumoral, la T y la N (269, 270)

Otra característica tumoral que tiene implicación pronóstica en los tumores no precoces, es la clasificación de Borrmann, siendo las formas infiltrantes (tipo III y IV) las, más desfavorables y que son las más frecuentes en nuestros pacientes con el 52,9% y 30,5% respectivamente.

Otros datos revisados han sido la permeación vasculolinfática 38,9%, presencia de células en anillo de sello 25,2%, multifocalidad 6%, metaplasia intestinal 32% y gastritis crónica atrófica 45%.

A pesar de que la presencia de células en anillo de sello se suele asociar a un peor pronóstico, en nuestra serie no hubo relación significativa en el estudio de supervivencia. Kwon y col publican en 2014 (271) una implicación diferente de la presencia de estas células en función del estadio tumoral, con peor pronóstico en los avanzados pero no en los tumores precoces.

En el periodo del estudio se realizó la determinación de HER2 en pocos casos por lo que no se presentan resultados al respecto. Es una determinación habitual en la

actualidad en las biopsias endoscópicas, que permite que los pacientes que presentan tumores que sobreexpresan HER2 (calificación 3+ por inmunohistoquímica o como resultado positivo por FISH o CISH) puedan ser tratados con Trastuzumab.

En 2011 se publicó un documento de consenso para la utilización de este quimioterápico en el cáncer gástrico avanzado (272).

Los tumores avanzados T3/T4 han supuesto el 58,8% frente a 34,5% de tumores T1/T2. No fueron clasificados el 6,2%.

En lo que respecta a los ganglios han resultado positivos 53,6% y negativos 27,4%, con un 19% sin clasificar.

Las metástasis estaban presentes en 28% de los pacientes.

En nuestra serie hubo 42 tumores precoces (12,9%), con predominio del tipo I (42,8%), seguido del tipo III (31%).

En 19% de los “early” existía afectación ganglionar, lo que justifica la conveniencia de realizar una linfadenectomía en estos tumores precoces, de baja incidencia en occidente, que suelen tener una alta probabilidad de curación. No parece aconsejable que deban extrapolarse, de forma generalizada y de momento, otros procedimientos y recursos que son válidos en áreas donde el diagnóstico de tumores precoces es muy elevado.

La clasificación TNM sigue teniendo un papel pronóstico indiscutible (2, 6, 50, 62, 96). Al valorar la relación entre las distintas características tumorales y esta clasificación, se evidenció un alto grado de significación estadística en la mayor parte de los parámetros estudiados. En particular la profundidad de la infiltración de la pared gástrica (pT) y el grado de afectación ganglionar (pN), son los factores más frecuentemente relacionados con el pronóstico, tanto en publicaciones orientales como occidentales (2, 97). El impacto de la presencia de metástasis es crucial.

El único parámetro que no presentó significación al comparar el tipo histológico fue la T, pero sí se dio con la N (p: 0,000) y la M (p: 0,000) (Tablas 5, 6, 7).

Histología				
Tumor	Difuso	Intestinal	Mixto	p: ns
T1	18,8%	78,1%	3,1%	
T2	26,2%	64,6%	9,2%	
T3	33%	58,5%	8,5%	
T4	40,2%	53,7%	6,1%	

Tabla 5: pT/histología

Histología				
Ganglios	Difuso	Intestinal	Mixto	p: 0,000
N0	16%	81,3%	2,7%	
N1	24,7%	66%	9,3%	
N2	34,8%	50%	15,2%	
N3	63,6%	27,3%	9,1%	

Tabla 6: pN/histología

Histología				
Metástasis	Difuso	Intestinal	Mixto	p: 0,000
M0	27,1%	65,7%	7,2%	
M1	53,1%	38,3%	8,6%	

Tabla 7: pM/histología

La diferenciación tumoral presentó significación al comparar T (p: 0,000), N (p: 0,002) y M (0,050) (Tablas 8, 9, 10).

Diferenciación			
Tumor	Mal	Moderada/Bien	p: 0,000
pT1	31%	69%	
pT2	58,2%	41,8%	
pT3	58,1%	41,9%	
pT4	73,3%	24,7%	

Tabla 8: pT/diferenciación

Diferenciación			
Ganglios	Mal	Moderada/Bien	p: 0,002
pN0	42,1%	57,9%	
pN1	58,2%	41,8%	
pN2	75%	25%	
pN3	73,7%	26,3%	

Tabla 9: pN/diferenciación

Diferenciación			
Metástasis	Mal	Moderada/Bien	p: 0,050
M0	57,1%	42,9%	
M1	70,6%	29,4%	

Tabla 10: pM/diferenciación

El tamaño tumoral presentó significación con T (p: 0,000), con N (p 0,011) y l M (p: 0,016) (Tablas 11, 12, 13).

Tamaño			
Tumor	< /= 4 cm	>4 cm	p: 0,000
pT1	75,7%	24,3%	
pT2	41,4%	58,6%	
pT3	32%	68%	
pT4	18%	82%	

Tabla 11: pT/tamaño tumoral

Tamaño			
Ganglios	< /= 4 cm	>4 cm	p: 0,011
pN0	47,6%	52,4%	
pN1	39,6%	60,4%	
pN2	26,1%	73,9%	
pN3	14,3%	85,7%	

Tabla 12: pN/tamaño tumoral

Tamaño			
Metástasis	< /= 4 cm	>4 cm	p: 0,016
M0	41,7%	58,3%	
M1	22,9%	77,1%	

Tabla 13: pM/tamaño tumoral

La clasificación de Borrmann parece tener relación con el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y las metástasis. Existió significación con T (p: 0,003), con N (p: 0,040) y con M (p: 0,002) (Tablas 14, 15, 16).

Tumor				
Borrmann	pT2	pT3	pT4	p: 0,003
Tipo 1	27,8%	61,1%	11,1%	
Tipo 2	42,1%	52,6%	5,3%	
Tipo 3	39,8%	40,7%	19,5%	
Tipo 4	17,6%	44,1%	38,2%	

Tabla 14: Borrmann/pT

Ganglios					
Borrmann	pN0	pN1	pN2	pN3	p: 0,040
Tipo 1	55,6%	38,9%	5,6%	0	
Tipo 2	22,2%	50%	22,2%	5,6%	
Tipo 3	27,4%	41,9%	21,4%	9,4%	
Tipo 4	13,2%	47,1%	25%	14,7%	

Tabla 15: Borrmann/pN

Metástasis			
Borrmann	pM0	pM1	p: 0,002
Tipo 1	83,3%	16,7%	
Tipo 2	89,5%	10,5%	
Tipo 3	84,7%	15,3%	
Tipo 4	61,8%	38,2%	

Tabla 16: Borrmann/pM

La permeación vasculolinfática presentó significación con los tres parámetros, T (p: 0,012), N (p: 0,000) y M (p: 0,013) (Tablas 17, 18, 19).

Tumor					
Permeación VL	pT1	pT2	pT3	pT4	p: 0,012
NO	82,5%	65,3%	54,5%	69,6%	
SI	17,5%	34,7%	45,5%	30,4%	

Tabla 17: Permeación VL/pT

Ganglios					
Permeación VL	pN0	pN1	pN2	pN3	p: 0,000
NO	44,3%	41,1%	8,9%	5,7%	
SI	18,1%	37,1%	32,4%	12,4%	

Tabla 18: Permeación VL/pN

Metástasis			
Permeación VL	pM0	pM1	p: 0,013
NO	85,6%	14,4%	
SI	73,3%	26,7%	

Tabla 19: Permeación VL/pM

La presencia de células en anillo de sello no tuvo significación con T (p: ns), pero sí para la afectación ganglionar (p: 0,000) y para las metástasis (p: 0,046) (Tablas 20, 21, 22).

Tumor					
Cel. Anillo sello	pT1	pT2	pT3	pT4	p: ns
NO	80%	79,2%	80,8%	67,4%	
SI	20%	20,8%	19,2%	32,6%	

Tabla 20: anillo de sello/pT

Ganglios					
Anillo sello	pN0	pN1	pN2	pN3	p: 0,000
NO	38,6%	40,1%	16,4%	4,8%	
SI	16,1%	37,5%	25%	21,4%	

Tabla 21: anillo de sello/pN

Metástasis			
Anillo sello	pM0	pM1	P: 0,046
NO	83,3%	16,7%	
SI	71,4%	28,6%	

Tabla 22: anillo de sello/pM

La multifocalidad tumoral, solo presente en 16 casos, no tuvo significación estadística al relacionarla con la T ni con la N y si con la M (p: 0,044).

En el periodo del estudio se utilizó la 6ª clasificación a la hora de estadiar los tumores. Posteriormente se revisó si la aplicación de la 7ª a los mismos casos, podría haber supuesto cambios en dicha estadificación que hubiesen influido en el pronóstico.

Se apreció que no existían grandes cambios en los estadios más precoces y en los avanzados. La 7ª clasificación identifica subgrupos de pacientes con diferentes pronósticos. La supervivencia en relación al estadio cambia con respecto a la 6ª edición, demostrando una mejoría pronóstica sobre todo en relación al parámetro N, en particular en la separación de la categoría N3a y N3b.

Hay suficiente evidencia que confirma la existencia de una relación proporcional directa entre el número de ganglios resecados y la supervivencia. Esta relación ha sido atribuida al efecto terapéutico de la linfadenectomía, aunque también puede deberse a un fenómeno de migración de estadio (100), dado que al resecar más ganglios mejora la clasificación N. En base a estos datos, la definición de linfadenectomía óptima depende de la clasificación T (pT1 10 ganglios, pT2 20 y pT3-4 30 ganglios), aunque en términos generales y en función de los métodos de análisis, la resección de entre 12 y 22 ganglios puede ser considerada adecuada. En cualquier caso deberían resecarse tantos ganglios regionales como sea posible, limitando la morbilidad asociada a una linfadenectomía radical (102).

Serían necesarios estudios multicéntricos con aportación de más casos y con una linfadenectomía estandarizada, para sacar conclusiones que nos permitan establecer comparaciones con las series orientales, que encuentran una mejoría pronóstica con la aplicación de esta séptima clasificación.

El beneficio de la aplicación de la 7ª edición TNM en occidente es más difícil de demostrar, ya que ésta supone una mejora fundamentalmente para estadios intermedios mucho menos frecuentes en nuestro entorno, donde los tumores localmente avanzados suelen ser habituales.

Paciente:

El cáncer gástrico es un tumor mucho menos frecuente que el de colon, mama, o próstata, pero con una tasa de mortalidad superior. La mayor esperanza de vida influye en su aparición en personas de más edad, en nuestro estudio este tumor se ha diagnosticado en edades superiores a los 70 años en 56,6%, siendo cada vez más frecuente la indicación

de cirugía en pacientes mayores de 80 años (en el E.MC.G la mitad de los pacientes superaba los 70 años), pero en los menores de esta edad, la frecuencia fue de 43,4%, pacientes en los que el diagnóstico en estadios menos avanzados habría mejorado su supervivencia.

La incidencia de cáncer gástrico en menores de 50 años es baja (273) (8% en E.MC.G y 7% en nuestra serie). En las edades comprendidas entre los 50 y 70 años es del 36,4%, este grupo, por su expectativa de vida, debiera ser particularmente tenido en cuenta en el esfuerzo diagnóstico a nivel de Asistencias Primaria y Especializada.

La distribución por sexos sigue siendo discretamente superior en el varón, (56,3%) frente a la mujer (43,7%) en nuestra serie. El Centro Nacional de Epidemiología Carlos III publica una estimación en 2011, de una incidencia de 5,3/100.000 casos de cáncer gástrico en la mujer y de 12,1/100.000 en el hombre.

El paciente occidental suele tener unas características físicas diferentes al oriental sobre todo en relación a su biotipo y peso, en nuestra área es frecuente el sobrepeso a pesar de tratarse de pacientes oncológicos, la media del IMC fue de 26 (rango entre 13,67 y 74,7). La obesidad suele dificultar la intervención, en particular la linfadenectomía, al encontrarse los grupos ganglionares rodeados de un tejido linfograso muy friable, prolongando el tiempo quirúrgico. (274, 275)

El riesgo anestésico ASA se distribuyó entre; ASA 1 - 2 (49,5%) y ASA 3 - 4 (50,5%), siendo habitual mayor ASA en los pacientes de más edad. Las comorbilidades también fueron más frecuentes en función de la edad, 46,8% en los menores de 70 años, 64,8% en los de 70 a 80 y un 78% en los mayores de 80. La hipertensión 37,6%, cardiopatía 14,2%, diabetes 13,3% y EPOC 12,7% fueron las patologías asociadas más comunes.

El grupo sanguíneo A+ fue el más frecuente con 44,6% seguido del 0+ con 28,6%.

La anemia (70,2%), es el síntoma más habitual, hipocroma y microcítica, generalmente bien tolerada, pero en ocasiones causante de cuadros sincopales con ausencia de sintomatología digestiva, y que justifican el ingreso a través de urgencias. La triada de descenso de peso, astenia y anorexia se presentó en la mitad de nuestros pacientes así como el dolor. Los vómitos se dieron en un tercio de los casos y menos frecuente fueron otros síntomas como el sangrado, masa palpable o disfagia.

Dentro de las determinaciones analíticas y en función de los valores de referencia del laboratorio, presentaron como expresión de la anemia, una hemoglobina inferior a 13

g/dl, 70,2% de los pacientes, siendo en 37,6% de valor inferior a 9 g/dl. En la mitad de los casos se asociaba ferropenia (49%).

El grado de malnutrición reflejado por hipoproteinemia o hipoalbuminemia se presentó en 31% y 24,6% respectivamente. En el periodo del estudio no se solicitó de forma habitual consulta a la Unidad de Nutrición. En la actualidad forma parte del protocolo asistencial que todos los pacientes con neoplasia gástrica se valoren preoperatoriamente y con vistas al seguimiento postquirúrgico.

La anemia (hemoglobina <9 g/dl) y la desnutrición (albumina <3g/dl) tuvieron relación tanto en la presencia de patología mayor asociada como en la morbilidad operatoria (Tabla 23 a 28) (276).

Patología mayor asociada			
Hb < 9g/dl	NO	SI	p: 0,037
NO	42,6%	57,4%	
SI	30,2%	69,8%	

Tabla 23: Hb< 9 g/dl/patología mayor asociada

Morbilidad			
Hb < 9 g/dl	NO	SI	p: 0,027
NO	62,5%	37,5%	
SI	49,1%	50,9%	

Tabla 24: Hb< 9 g/dl/morbilidad

Mortalidad operatoria			
Hb< 9g/dl	NO	SI	p: 0,006
NO	92%	8%	
SI	81,1%	18,9%	

Tabla 25: Hb< 9 g/dl/mortalidad

Patología mayor asociada			
Albumina < 3 g/dl	NO	SI	p: 0,011
NO	42,7%	57,3%	
SI	28,6%	71,7%	

Tabla 26: Albumina <3 g/dl/patología mayor asociada

Morbilidad			
Albumina < 3 g/dl	NO	SI	p: ns
NO	73,9%	26,1%	
SI	49%	51%	

Tabla 27: Albumina <3g/dl/morbilidad

Mortalidad operatoria			
Albumina < 3 g/dl	NO	SI	p: 0,000
NO	92%	8%	
SI	75,5%	24,5%	

Tabla 28: Albumina <3 g/dl/morbilidad

Terapéutica:

La resección sigue siendo la principal opción terapéutica. La cirugía con intención curativa debe perseguir una resección con ausencia de tumor residual (R0), bordes libres y linfadenectomía adecuada. Aunque en la actualidad se considera que el tratamiento del cáncer gástrico debe de tener un enfoque multimodal, el papel protagonista lo tiene el tratamiento resectivo quirúrgico, capaz de influir sensiblemente en los resultados en términos pronósticos.

La correcta estadificación del tumor es determinante en la elección de la estrategia terapéutica más adecuada al paciente.

La cirugía se realizó en nuestra serie de forma programada en 98,5% de los casos, siendo necesaria la de urgencia en cuatro por perforación y uno por sangrado incoercible. La cirugía urgente al asociarse a una complicación suele presentar un peor pronóstico como publican Vasas y col en 2012 (277).

En el periodo 2003/07 se iniciaba en nuestro centro la cirugía laparoscópica para el cáncer gástrico. Al principio únicamente como gesto diagnóstico y solo en 6,15% de los casos y un tímido comienzo en la cirugía de resección.

Actualmente, además de TAC y la ecoendoscopia, la laparoscopia forma parte del arsenal de pruebas para establecer el estadio preoperatorio y con ello la terapéutica quirúrgica y posibilidad de neoadyuvancia. A partir de esta revisión, en el siguiente quinquenio 2008/2012, la laparoscopia diagnóstica previa se ha realizado en el 37,5% de los casos y las resecciones laparoscópicas se han incrementado (gastrectomía total laparoscópica 25% y gastrectomías subtotal laparoscópica 19%) con linfadenectomías D1 y D2 según protocolo. Desde la unificación de la UEG es la vía de acceso y tipo de resección habitual en la cirugía del cáncer gástrico (90% de laparoscopia diagnóstica previa, con 82,5% de gastrectomía total y 73,3% de gastrectomía subtotal realizadas por laparoscopia).

El diagnóstico frecuente en estadios avanzados condicionó que la cirugía se plantease con intención curativa en 46,4% de los pacientes y paliativa en 53,6%, además de 60 casos no resecados. El concepto de cirugía con “intención” curativa/paliativa tiene un enfoque subjetivo e impreciso por parte del cirujano, sobre todo al tratar a pacientes de más edad y debe adecuarse al concepto fundamental de realizar, si es posible, una resección R0 con linfadenectomía apropiada.

La resecabilidad fue de 81,5%, con predominio de gastrectomías subtotales 61,9%, frente a las totales 38,1%, como corresponde al predominio de tumores distales y de tipo enteroide.

Actualmente la gastrectomía total de principio propuesta por McNeer, no tiene la misma aceptación (140), y se defienden resecciones con margen de seguridad de 6 cm para los tumores de tipo intestinal y de 8 cm para los difusos, y siempre en función de la localización del tumor en el estómago.

Para la reconstrucción digestiva hemos de emplear aquella técnica que aporte una mejor función y calidad de vida con menor complejidad. La más ampliamente utilizada es el montaje en Y de Roux pero también se utilizaron pseudoreservorios en las gastrectomías totales como el Tanner o el Nakayama que aportan una mejor tolerancia al paso del bolo alimentario, además de mantener el circuito duodenal en el caso de la

reconstrucción tipo Nakayama (empleada como reconstrucción en tumores de mejor pronóstico, de tercio medio y superior gástrico y en pacientes más jóvenes) (278, 279.).

En nuestra serie la Y de Roux es el tipo de reconstrucción habitual en las gastrectomías subtotales (91,4%), y en las totales el Tanner (58,4%) y la Y de Roux (38,6%), siendo otro tipo de montajes mucho menos frecuentes.

Existió un predominio de las suturas mecánicas que en las gastrectomías totales es del 100%, en las gastrectomías subtotales predomina, en este periodo, la sutura manual.

La cirugía se consideró R0 en el 79,2%, R1 en 8,7% y R2 en 12,1% con significación estadística al relacionarla con el tipo de linfadenectomía ($p: 0,000$) pero sin significación en relación con el tipo de gastrectomía.

Los bordes de resección estaban libres en 90,2% de las piezas quirúrgicas. El 9,8% con bordes afectados corresponden a 10 casos (4,9%) de borde superior positivo, 13 casos (3,8%) borde inferior positivo y en 3 casos (1,1%) con ambos bordes afectados. Los bordes positivos se dieron en 22 cirugías (16 con intención paliativa y 6 con intención curativa), en los cuatro restantes, en 3 casos había implantes y en uno metástasis hepáticas. Ningún paciente se intervino para ampliar márgenes aunque hubo 4 pacientes que fue preciso operar, uno por evisceración, otro por ictericia obstructiva y en dos casos por fistula, una de muñón duodenal (no era el borde afectado) y otro por fistula de la anastomosis esofagoyeyunal. La intervención para ampliar la resección de un margen afecto suele ser factible en el caso de las gastrectomías subtotales y cuando se trate del borde superior. El margen duodenal infiltrado suele dar pocas opciones y un borde superior esofágico positivo podría obligar a una cirugía compleja con posible abordaje torácico.

La extensión de la linfadenectomía sigue siendo un tema en controversia sin consenso unánime. Las continuas modificaciones del sistema de clasificación tumoral en relación al parámetro N ganglionar, confirma por qué esta cuestión sigue estando debatida. La D2 estadifica mejor el tumor y por tanto su pronóstico, pero no está clara su ventaja sobre la D1, sobre todo en relación a su posible efecto terapéutico y a la morbimortalidad asociada a la misma. Se suele aceptar, como se evidencia en las conclusiones publicadas por la Cochrane en 2006 (183), que realizar una linfadenectomía D2 estará en función de las características del paciente y sobre todo de la experiencia del equipo quirúrgico, puede ser el tratamiento de elección en estadios intermedios (II y IIIa)

y en pacientes sin alto riesgo, respetando si es posible, bazo y páncreas. La linfadenectomía D1 debería realizarse en pacientes de alto riesgo, en cáncer precoz y cuando el cirujano no está entrenado en la D2 (96, 159, 160, 166, 180).

En nuestra serie, la linfadenectomía D1 se realizó en 51,7% de los casos con una media de ganglios aislados de 17,8 (rango 2 a 48) y la D2 en 31,3%, con media de 26,84 ganglios (rango 6 a 64). Hubo un 17% de linfadenectomías D0.

La linfadenectomía D2 predominó en los menores de 70 años y solo se realizó en los mayores de 80 en 3 pacientes (3,6% de los casos), con menos diferencias entre los grupos de edad al realizar una linfadenectomía D1 ($p = 0,000$) (Tabla 29).

Linfadenectomía				
Grupos edad años	D0	D1	D2	p: 0,000
<70	37,8%	31,4%	66,3%	
70-80	33,3%	43,1%	30,1%	
>80	19,2%	25,5%	3,6%	

Tabla 29: Grupos edad/linfadenectomía

El factor patológico es fundamental a la hora del procesamiento de los ganglios y así evitar interferencias en el estadiaje. Hemos detectado durante el estudio situaciones en las que el número total de ganglios disecados/afectados era desconocido, el número total de ganglios aislados era mayor que el de los analizados y casos de localización de ganglios afectados desconocida. En ocasiones el grado de diferenciación o el patrón histológico tampoco estaban reflejados. De nuevo cabe insistir, en nuestro medio, sobre la necesidad de protocolos completos y uniformes para esta patología y la agregación de algunos patólogos, con interés específico, al grupo multidisciplinar.

La cirugía no resectiva se distribuyó entre, laparotomías exploradoras (7,38%) laparoscópicas (3,7%), y derivaciones laparotómicas (7,38%). En la actualidad la cirugía no resectiva se hace prácticamente en su totalidad por laparoscopia.

En 92 pacientes se realizaron procedimientos quirúrgicos asociados entre los que destacan 35 esplenectomías y 5 pancreatectomías distales, afortunadamente sin mortalidad. La relación de estos dos gestos quirúrgicos en la morbilidad, es sobradamente conocida (280).

Sano y col publican un “trial” en el que participan 29 centros y se interviene a 500 pacientes con tumores T2 o superiores del tercio proximal gástrico, que no invaden la curvatura mayor o el íleo esplénico y estudian la supervivencia a 5 años comparando la no inferioridad de la preservación esplénica con la esplenectomía estándar en términos de promedios de supervivencia (281).

En este periodo no se realizó en todos los pacientes determinación de citología en el líquido de lavado peritoneal, y en los casos que se hizo, 47 (14,5%) fue positiva en un tercio, 16 (34%) que coincidieron en su mayoría con presencia de implantes o metástasis, pero de los casos negativos (66%), en 7 (14,9%) había presencia de metástasis.

En la actualidad es un gesto que realizamos habitualmente en tumores sospechosos de alcanzar la capa serosa, para la correcta clasificación porque la presencia de células tumorales en el líquido de lavado, en la 7ª clasificación, se considera M1 (282).

2ª ¿Debemos seguir asumiendo que en Occidente se realice el diagnóstico en estadios avanzados?

¿Podemos diagnosticar antes a los pacientes?

Resultaría útil intentar identificar “grupos de riesgo” para establecer programas de diagnóstico más temprano y menos costosos, ya que aunque este tumor afecta principalmente a pacientes de mayor edad, debe tenerse en cuenta, el continuo incremento de la esperanza de vida.

La problemática del cáncer gástrico en occidente es muy diferente a lo que ocurre en Oriente donde la incidencia, cinco a seis veces superior, condicionó que desde los años sesenta se trabajase en la realización de protocolos de cribado y actuación uniformes que permitieron el incremento considerable de diagnósticos en estadios precoces, con un tratamiento quirúrgico con bajas tasas de morbilidad, y la consiguiente mejora de la supervivencia (250, 251).

En occidente tenemos menos enfermos pero con mayor enfermedad, predominio de estadios avanzados, y en peor condición, con riesgo anestésico ASA 3 y 4. Debe añadirse además, que la poca especificidad sintomática condiciona habitualmente el diagnóstico en fases avanzadas de la enfermedad, con la implicación pronóstica que conlleva.

También en Japón la morbilidad operatoria se eleva cuando se interviene a pacientes con tumores avanzados, con valores de 39% de morbilidad y 7% de mortalidad (283).

En nuestra revisión predominó el ingreso a través de urgencias (57,2%) en su mayoría sin sospecha diagnóstica (dos tercios en el E.MC.G.) y en programada (42,8%). Los pacientes tienen una procedencia en el 68% del propio hospital para todos los grupos de edad, seguido por el especialista con 23,1%, la asistencia privada 8% o el médico de cabecera 0,9%. Esto puede reflejar una falta de conexión e información entre la Asistencia Primaria y la Hospitalaria, en la que puede influir la clínica larvada, inespecífica, bien tolerada durante tiempo y con frecuente respuesta al tratamiento sintomático e incluso a la automedicación, y por tanto el retraso en la realización de pruebas diagnósticas. Este es uno de los aspectos en los que pensamos que se debe incidir.

Debiera prestarse atención, en Asistencia Primaria, a las dispepsias no esporádicas, anemias ferropénicas sin causa conocida y síndrome constitucional, en pacientes mayores de 50 años o con antecedentes familiares de cáncer gástrico, especialmente si sus familiares eran jóvenes. En estos supuestos sería recomendable proponer estudio endoscópico.

Desde hace años se estudia la posibilidad de una base genética que justifique la presencia de cáncer gástrico en un entorno familiar. Se describen casos de gastrectomía profiláctica en pacientes con riesgo de desarrollar Cáncer Gástrico Difuso Hereditario (CGHD) (284, 285, 286). El CGHD se define como un síndrome de predisposición heredada al cáncer con un patrón de herencia autosómico dominante. Está causado por una mutación en el gen CDH1 que codifica para la proteína de adhesión tisular caderina-E. Las mutaciones de este gen tienen una penetrancia mayor del 80%, de tal forma que los individuos portadores de una mutación patológica en la cadherina-E tienen un riesgo vital de desarrollar cáncer gástrico mayor del 80% y un riesgo elevado también para desarrollar cáncer de mama. Esta tasa tan elevada de riesgo de cáncer gástrico demanda estrategias de prevención eficaces. Las técnicas de imagen actuales no han demostrado utilidad en la vigilancia de estos pacientes. El manejo clínico del CGHD incluye la realización de test genéticos, recomendándose practicar una gastrectomía total profiláctica a los portadores asintomáticos de mutaciones patológicas debido a la presencia

prácticamente universal de focos microscópicos de tumor en estos individuos. Los criterios clínicos para la sospecha de CGHD son: dos o más casos documentados de cáncer gástrico difuso en familiares de primer o segundo grado con al menos uno de los tumores diagnosticado antes de los 50 años, o tres o más casos documentados de cáncer gástrico difuso en familiares de primer o segundo grado independiente de la edad.

Otros estudios específicos sobre la herencia de factores genéticos implicados en la transformación neoplásica de la mucosa son los referentes a la reordenación del TPR-MET, las alteraciones del K-ras y las alteraciones del p-53 (11,12).

En nuestra revisión, la incidencia de cáncer gástrico familiar en primer grado se presentó en 6,15% de los casos, pero no se realizó ningún estudio genético, en este periodo.

En lo que respecta a los marcadores tumorales (MT) se sabe que su concentración sérica así como su sensibilidad depende de factores asociados al tumor como son su capacidad de síntesis, localización celular, número de células neoplásicas, cinética celular, presencia de metástasis, vascularización tumoral etc y de factores dependientes del paciente como es la función de órganos y tejidos que metabolizan el marcador tumoral y también de la administración de terapias antineoplásicas.

La mayoría de los MT circulantes en uso, son poco apropiados para el diagnóstico y definitivamente inapropiados para el rastreo en personas asintomáticas, debido a su reducida sensibilidad, especificidad y valores de predicción. Parecen de mayor utilidad en el seguimiento postterapéutico.

El marcador ideal sería aquel cuya presencia no fuera detectable en pacientes sin neoplasia, es decir, que tuviera una especificidad del 100%, no presentara falsos positivos, tuviera un valor predictivo positivo del 100% y pudiera detectarse en todos los pacientes con cáncer, es decir, una sensibilidad del 100%, sin falsos negativos y por tanto un valor predictivo negativo del 100%, incluso en etapas tempranas de la enfermedad (actualmente no hay ningún MT con estas características).

Los MT más solicitados en el diagnóstico del cáncer gástrico son el CEA, CA 19,9 y CA72,4, siendo este último el que tiene mayor especificidad. En nuestro estudio se realizó la determinación de CEA en 259 casos (80%), CA 19,9 en 237 (73%) y de CA 72,4 en 159 (49%), presentando valores elevados en 21%, 23,6% y 28,9% respectivamente.

De los 259 casos en los que se solicitó uno o más marcadores, en 156 (60,2%) hubo algún valor aumentado, llegando al 83,7% en estadios IV y siendo de 100% en los tumores sin estadiar, en su mayoría no resecados (Figura 135).

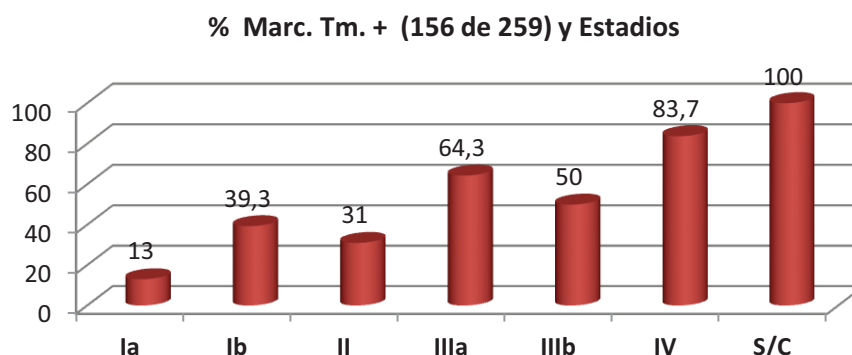


Figura 135: Marcadores Tumorales/Estadios

En el 40% de los casos se realizó tratamiento sintomático previo con inhibidores de la bomba de protones, antieméticos y/o hierro sin confirmación diagnóstica. Esta actitud puede retrasar el diagnóstico porque muchos pacientes al mejorar su sintomatología no vuelven a su médico o lo hacen pasados meses. El retraso diagnóstico presentó una media de 5,7 meses (mediana de 5), pero llamó la atención en un 20,3% de pacientes la clínica superior al año, sin realización de pruebas. Pensamos que a todo paciente sintomático no esporádico con más de 50 años se le debe solicitar una endoscopia, independientemente de que se inicie tratamiento para aliviar su sintomatología. Esto permitirá además de diagnosticar tumores en situaciones menos avanzadas, un seguimiento de aquellos que puedan tener factores de riesgo.

Este planteamiento realizado en 1993 por Sue Ling en Leeds, permitió con los programas de acceso abierto a la endoscopia, un aumento al 26% de diagnósticos en estadio I (80).

La sobrecarga de las unidades de endoscopia es uno de los problemas para el desarrollo de esta estrategia, por eso tiene gran importancia la historia clínica adecuada que filtre a aquellos pacientes que se puedan beneficiar de un estudio endoscópico, pero en cualquier caso este es uno de los aspectos en los que la Administración debería aportar los medios necesarios. El problema en nuestra área, en la que la incidencia del cáncer gástrico se ha modificado poco en los últimos años, es el alto porcentaje de estadios avanzados.

La endoscopia con confirmación biopsica sigue siendo la prueba fundamental para el diagnóstico del cáncer gástrico y habitualmente es la primera en realizarse, en nuestra serie (87,4%), aunque en este periodo 2003-07, el diagnóstico inicial lo proporcionaron en 12,6% otras pruebas como TAC/ECO, tránsito o intervención, normalmente como hallazgo casual.

El TAC es la prueba habitual del estudio de extensión en este periodo (92,3%) aportando desigual información al tratarse de una prueba técnico dependiente. Utilizamos para valoración de la calidad de la prueba, criterios de sensibilidad y especificidad en relación al TNM. La sensibilidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un paciente enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo, es por lo tanto, la capacidad del test de detectar la enfermedad. Representa la proporción de pacientes que obtuvieron un resultado positivo en la prueba. La sensibilidad se conoce también como “fracción de verdaderos positivos (FVP)”. La especificidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. Representa la capacidad de detectar a los sanos. También se denomina “fracción de verdaderos negativos (FVN)”.

$$\text{Sensibilidad} = VP / VP + FN \quad \text{y} \quad \text{Especificidad} = VN / VN + FP$$

En nuestra revisión el TAC aportó una sensibilidad para T1/T2 del 57% y para T3/T4 de 44,6%, siendo la especificidad de 43% y 60% respectivamente. El estudio de los ganglios informó de una sensibilidad de 42% y especificidad del 83%. El informe del TAC para las metástasis tuvo una sensibilidad del 30% (llegando al 36% si se excluyen los casos considerados metastásicos por ser N3) y una especificidad de 96%.

A pesar de las dificultades entre las que se encuentran el diagnóstico de falsos positivos, falsos negativos, dificultad para diferenciar niveles de afectación T1/T2 y T3/T4, diferenciar entre ganglios tumorales o inflamados y la presencia de micrometástasis, los avances de TAC helicoidal, el TAC multicapas y el hidroTAC, aportan al radiólogo recursos que deberían mejorar los resultados de la prueba radiológica.

Como en el caso de la Anatomía Patológica sería deseable que algunos radiólogos, con interés específico, elaborasen protocolos uniformes y se sumasen al grupo multidisciplinar, como ocurre con otras patologías, al menos en nuestro medio. Una

adecuada estadificación en el estudio de extensión preliminar influye a la hora de decidir el tratamiento y la indicación de neoadyuvancia previa a la cirugía.

En el periodo del estudio no se realizó ninguna ecoendoscopia, siendo una técnica diagnóstica que se ha introducido posteriormente en el Complejo Hospitalario de Vigo que a día de hoy se solicita dentro del protocolo de estudio del cáncer gástrico.

Consideramos que el TAC y la ECOendoscopia son pruebas que se complementan, aportando información con particularidades específicas para cada una de ellas (287).

3ª ¿Aporta beneficio la existencia de unidades funcionales en el diagnóstico y tratamiento de esta patología?

El factor cirujano es una variable que puede influir en los resultados, por eso desde hace años se defiende la existencia de Unidades Funcionales que se dediquen a esta patología (288, 289). En el estudio multicéntrico gallego del año 2000 ya se puso de manifiesto la baja concentración de intervenciones por cirujano (2,6/cirujano/año), lo que suponía una gran dispersión en el tratamiento, aconsejando que esta particularidad se debería corregir. En nuestra revisión y a pesar de la existencia de la Unidad Esofagogástrica (UEG) integrada por 4 cirujanos, han intervenido otros 19 no adscritos a la misma, además de 6 residentes de cuarto y quinto año. Desde Agosto de 2011 la patología gástrica recae únicamente en la UEG.

La distribución de los pacientes entre los grupos de cirujanos siguió un reparto aleatorio sin selección en función de edades ni comorbilidades asociadas ($p = ns$).

El 55,1% de las intervenciones fueron realizadas por los cirujanos de la Unidad con una media de 44,7 intervenciones, y rango de 23-70. El grupo de los cirujanos no adscritos realizó un 36% y la media fue de 6,15 intervenciones, rango 1-16, y el de los residentes 8,9%, con media de 4,8 y rango de 2-13. El grupo de residentes ha intervenido bajo la tutela de los cirujanos de la Unidad.

Los cirujanos de la UEG realizan cirugía con intención curativa en mayor número de casos ($p: 0,001$) (Tabla 30).

Intención			
Grupo de cirujanos	Curativa	Paliativa	p: 0,001
UEG	55,9%	44,1%	
No UEG	35%	65%	
Residentes	27,3%	72,7%	

Tabla 30: Cirujanos/Intención quirúrgica

La extensión de la gastrectomía se realizó ajustándose a la distancia necesaria de los bordes en función de la histología tumoral e intentando respetar la mejor funcionalidad. No existieron diferencias entre los grupos quirúrgicos en relación a la resección gástrica.

La extensión de la linfadenectomía es un concepto más discutido, pero es habitual que los cirujanos con mayor experiencia realicen linfadenectomías D2 como ha ocurrido en nuestra serie.

Si se valoran las linfadenectomías en función del grupo quirúrgico, existieron diferencias significativas (p: 0,000), con predominio de las D2 y menos D0 en la UEG. En la linfadenectomía D1 no hubo diferencias significativas entre los cirujanos (Tabla 31) (figura 136).

Linfadenectomía						
Cirujanos	D0	p: 0,000	D1	p: ns	D2	p: 0,000
UEG	8,4%		52,4%		39,2%	
No UEG	28%		49%		23%	
Residentes	22,7%		59,1%		18,2%	

Tabla 31: Cirujanos/Linfadenectomía

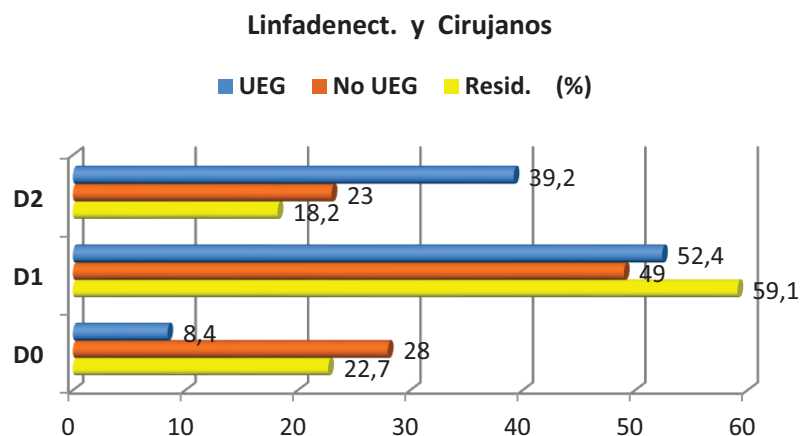


Figura 136: Linfadenectomía/G. de cirujanos D0 p: 0,000 D1 p: ns D2 p: 0,000

Al valorar el número de ganglios extirpados en función de los grupos de cirujanos, la media para la D0 y D1 no presentó diferencias (p: ns) y si se dieron para la D2, (p: 0.000) en la que el grupo de la UEG extirpa un mayor número (Tabla 32) (Figura 137).

Media ganglionar						
Cirujanos	D0	P: ns	D1	p: ns	D2	p: 0,003
UEG	15		18		29,7	
No UEG	12,5		17		22	
Residentes	10		18,7		15,5	

Tabla 32: Grupo de cirujanos/media ganglionar

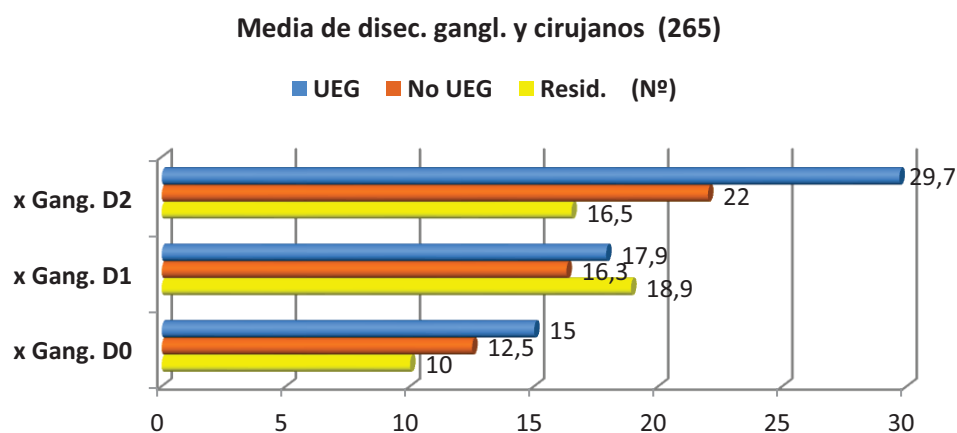


Figura 137: Media ganglionar/Grupo de cirujanos

Si se analiza el índice ganglionar para la D1, la media es de 0,26 (rango 0 y 1), con mediana de 0,14, con valor 0 en el percentil 25, 0,14 en el percentil 50 y 0,42 en el percentil 75. El índice ganglionar mejora en las linfadenectomías D2, realizadas fundamentalmente por cirujanos de la UEG, con una media de 0,16 (rango 0 y 0,94) y mediana de 0,05, con percentiles de 0, 0,05 y 0,27 en relación a los percentiles 25, 50 y 75.

Cuando se valoró la morbilidad operatoria de los 325 pacientes en función de los grupos quirúrgicos, los resultados no arrojaron diferencias significativas (p: ns) (Tabla 33).

TOTAL SERIE : 325 pacientes			
Cirujanos	Morbilidad p: ns	Mortalidad p: ns	
UEG	38%	9,5%	
No UEG	47%	17,1%	
Residentes	41,4%	13,8%	

Tabla 33: Grupo de cirujanos/morbimortalidad serie

Al hacer la misma valoración en los 265 pacientes resecaados, no hubo diferencias para la morbilidad (p: ns), pero sí para la mortalidad operatoria (p: 0,049), en la que parece existir un factor protector si el paciente es intervenido por cirujanos con mayor experiencia y en el caso de los residentes, tutelados por estos mismos cirujanos (Tabla 34, 35).

PACIENTES RESECADOS: 265			
Cirujanos	Morbilidad p: ns	Mortalidad p: 0,049	
UEG	39,2%	7%	
No UEG	50%	16%	
Residentes	36,4%	4,6%	

Tabla 34: Grupos de cirujanos/morbimortalidad

PACIENTES RESECADOS 265		
Cirujanos	Morbilidad p: ns	Mortalidad p: 0,015
UEG + Residentes	38,8%	6,7%
No UEG	50%	16%

Tabla 35: Dos grupos de cirujanos/morbimortalidad.

4ª ¿Se debe emplear un protocolo terapéutico similar en todos los pacientes?

La mayor incidencia del cáncer gástrico en pacientes de más edad, con frecuencia afectos de comorbilidades inherentes a la misma, podría condicionar la terapéutica a emplear. Es por esto que se incide en la necesidad de aplicar el tratamiento en función de las características del paciente (290, 291, 292).

Cada vez es más habitual intervenir a pacientes mayores de 80 años, franja de edad a partir de la cual la morbimortalidad suele aumentar. Ha sido más frecuente la presencia de complicaciones postoperatorias cuando el paciente presenta patología mayor asociada (p: 0,030).

En nuestra revisión decidimos utilizar tres franjas de edad, a pesar de que en la literatura es habitual realizar las comparaciones entre los menores y mayores de 70 años. Nos pareció que actualmente en la séptima década de la vida las condiciones, en la mayoría de los casos, son mejores que las de los pacientes octogenarios, mucho más frágiles.

La cirugía con intención curativa predominó en los menores de 70 años y la paliativa en los mayores de 80 (p: 0,019) (Tabla 36).

Grupos de edad años	Cir. Int. CURATIVA	Cir. Int. PALIATIVA	P: 0,019
< 70	53%	47%	
70 a 80	45,5%	54,5%	
>80	29,4%	70,6%	

Tabla 36: Grupos de edad/Intención quirúrgica curativa-paliativa

En el estudio de la morbilidad hemos destacado únicamente la mayor (alarga la estancia hospitalaria y puede comprometer la vida del paciente) y media (alarga la estancia pero sin comprometer la vida). Al tratarse de un estudio retrospectivo no hemos

podido recoger en todos los casos la morbilidad menor que no siempre se transcribía en el curso clínico. Existen clasificaciones más precisas para evaluar las complicaciones postoperatorias como es la de Clavien –Dindo (293) (Tabla 37)

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgica, endoscópica y radiológica
II	Requerimiento de tratamiento farmacológico con drogas distintas de las permitidas para las complicaciones de grado I; incluye transfusiones de sangre
III	Requerimiento de intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica
IIIa	Sin anestesia general
IIIb	Bajo anestesia general
IV	Complicación con riesgo de vida que requiere manejo en terapia intensiva
IVa	Disfunción simple de órgano (incluyendo diálisis)
IVb	Disfunción múltiple de órganos
V	Muerte del paciente

Tabla 37: Clasificación de Clavien-Dindo

La morbilidad operatoria de la serie de los 325 pacientes en función de los grupos de edad, no presentó significación (p: ns) pero si se dio al valorar la mortalidad (0,030) lo que parece confirmar la reflexión de que los pacientes de más edad toleran peor las complicaciones (Tabla 38).

TOTAL SERIE : 325 pacientes			
Años	Morbilidad	p: ns	Mortalidad p: 0,030
< 70	43,2%		9,9%
70 a 80	35,2%		11,2%
> 80	50,8%		22%

Tabla 38: Grupos de edad/morbimortalidad serie

La presencia de patología mayor asociada previa puede condicionar la aparición de complicaciones en el postoperatorio (p: 0,008), e influir igualmente en la mortalidad (p: 0,016) (Tabla 39).

TOTAL SERIE: 325 paciente		
Patología mayor asociada	Morbilidad p: 0,008	Mortalidad p: 0,016
SI	47,7%	16%
NO	32,6%	7,6%

Tabla 39: Patología mayor asociada/Morbimortalidad serie

En los mayores de 80 años la morbilidad fue alta tanto en pacientes con patologías previas o sin ellas, lo que confirma que en esta franja de edad se debe ser especialmente cuidadoso en el planteamiento de la cirugía (294, 295).

En función del procedimiento quirúrgico realizado, el estudio de la morbilidad operatoria no reflejó diferencias significativas entre gastrectomía total y subtotal (p: ns) (Tabla 40). Los pacientes no resecados presentaron una morbilidad del 35% y una mortalidad operatoria del 23,3%, valores que deben hacer reflexionar sobre los gestos quirúrgicos a realizar en este tipo de pacientes.

TIPO GASTRECTOMIA	Morbilidad p: ns	Mortalidad p: ns
G.TOTAL	46,5%	8,9%
G.SUBTOTAL	40,8%	10,9%

Tabla 40: Tipo gastrectomía/morbimortalidad

La relación de los grupos de edad y el tipo de gastrectomía no presentó diferencias significativas en la morbilidad aunque se constata una mayor incidencia de complicaciones para la gastrectomía total en los mayores de 80 años. Para la mortalidad operatoria existen diferencias para la gastrectomía total (p: 0,008), destacando igualmente el grupo de mayores de 80 años (Tabla 41).

		Morbilidad	p	Mortalidad	p
Tipo gastrect	Años				
G.Total			ns		0,008
	<70	44,9%		0	
	70-80	41,9%		16,3%	
	>80	77,8%		22,3%	
G.Subtotal			ns		ns
	<70	42,5%		10,6%	
	70-80	37,5%		7,1%	
	>80	42,9%		16,7%	

Tabla 41: Tipo gastrectomía/edad/morbimortalidad

La extensión de la linfadenectomía es un concepto más discutido en función de la edad por su implicación en la morbilidad y en el pronóstico (166, 180, 290, 291, 292).

La morbilidad en función de la linfadenectomía no presentó diferencias (p: ns) y sí se dieron para la mortalidad operatoria (p: 0,029), destacando una tasa de mortalidad para la D2 significativamente inferior, estos resultados se pueden explicar porque este tipo de linfadenectomía se realizó con una buena selección de los casos y mayoritariamente por cirujanos de la UEG (Tabla 42).

Linfadenectomía	Morbilidad	p: ns	Mortalidad	p: 0,029
D0	49%		17,8%	
D1	41,6%		11,7%	
D2	42,1%		3,6%	

Tabla 42: Tipo linfadenectomía/morbimortalidad

Cuando comparamos la morbilidad operatoria en relación a la linfadenectomía con los grupos de edad, no existieron diferencias. Los resultados deben hacer reflexionar, al comprobar que las linfadenectomías D0 (incompletas para N1, no protocolarias, con tumor residual o bordes macroscópicos positivos), presentaron una elevada incidencia de complicaciones y que la D2 en los mayores de 80 años presenta valores especialmente elevados. En la mortalidad se dieron diferencias tanto para la D0 (p: 0,050) como para la D2 (p: 0,014), confirmándose de nuevo que a mayor edad se toleran peor las complicaciones (Tabla 43).

		Morbilidad	p	Mortalidad	p
Linfadenectomía	Años				
			ns		0,050
D0	<70	47%		0	
	70-80	46,7%		26,7%	
	>80	53,9%		30,8%	
			ns		ns
D1	<70	37,2%		11,7%	
	70-80	42,4%		11,9%	
	<80	45,8%		11,4%	
			ns		0,014
D2	<70	47,3%		3,7%	
	70-80	28%		0	
	>80	66,7%		33,3%	

Tabla 43: Tipo linfadenectomía/años/morbimortalidad

En el estudio de Hayashi y col (295) en pacientes mayores de 80 años a los que realizan una gastrectomía con linfadenectomía D2, relatan una mayor morbilidad y mortalidad a pesar de que aportan valores de 18% y 3,6% respectivamente, valores no habituales en Occidente inclusive en pacientes más jóvenes.

Hemos analizado otras circunstancias que pueden influir en la morbilidad como son gestos quirúrgicos que tienen un alto impacto en las complicaciones, como es la esplenectomía, pancreatectomía (280, 281) y las reintervenciones.

Afortunadamente no hubo mortalidad asociada a la esplenectomía ni a la pancreatectomía pero la morbilidad fue de 48,6% y 40%. En las reintervenciones la morbilidad fue especialmente elevada con 58% de morbilidad y mortalidad de 22,6%.

La morbilidad postoperatoria, excluida la menor, se presentó en 41,5% de los pacientes, de la que 41,5% se consideró quirúrgica, 30,4% médica y 28,1% mixta. Dentro de la morbilidad mayor se destaca la relacionada con fístulas y colecciones abdominales por su importancia y relación con la mortalidad.

De los 30 pacientes que presentaron colección abdominal (13 asociados a fístulas), se trataron de forma conservadora el 67,8%.

Las fístulas (13,2%), se relacionaron con 45,7% del muñón duodenal, 34,3% de la anastomosis esofagoyeyunal, 8,6% yeyunales, 5,8% gastroyeyunales, 2,8% de colon, 2,8% de páncreas.

Se reintervino a 31 pacientes (11,7%) del total de resecados, siendo la fístula la causa más frecuente (38,7%) seguido de sangrado (16,1%), colecciones y oclusión y evisceración (12,9%) cada uno y otros dos por una apendicitis aguda y migración de un drenaje (3,2%).

De los pacientes que presentaron fístula se intervino a 12 (34,4%), 4 en la anastomosis esofágica, 4 del muñón duodenal, 2 con fístula yeyunal, otra gastroyeyunal y otra en colon.

La fístula es una de las complicaciones quirúrgicas más graves y que incide en mayor medida en la morbilidad operatoria, en ocasiones se pueden solucionar de forma conservadora, pero cuando es necesaria la intervención, los recursos quirúrgicos suelen ser limitados en función de la localización y características de la misma y condiciona un mayor riesgo, empeorando más la situación cuanto mayor es la edad del paciente (296, 297).

Estancia hospitalaria:

En este periodo de estudio, el ingreso a través de urgencias fue la forma más frecuente, sin estudios diagnósticos previos en la mayor parte de los casos, lo que influye en la estancia preoperatoria que presenta una media de 12,88 días (rango 0-44) y mediana de 12. La estancia postoperatoria fue de 18,34 (rango 1-109) y mediana de 12.

Estos dos parámetros deben acotarse, el preoperatorio a expensas de incrementar el estudio de los pacientes en régimen ambulatorio para lo cual vuelve a ser fundamental la conexión entre la asistencia primaria y la especializada, lo que permitiría en los casos sin sintomatología aguda que motive su ingreso por urgencias, el ingreso de forma programada tras los estudios diagnósticos, la víspera de la intervención. La estancia postoperatoria, a pesar de que cada vez se intervienen pacientes con más edad, se puede mejorar con la instauración de la Unidad Esofagogástrica, y los cuidados de soporte perioperatorios. En este apartado parece que puede tener una influencia positiva la cirugía laparoscópica.

Han reingresado 77 pacientes (27%) (no se consideran aquellos que ingresan en el servicio de Oncología por incidencias relacionadas con el tratamiento quimio/radioterápico), de los que 46 (60%) tenían relación con su enfermedad tumoral, siendo intervenidos 22 (47,9%) y tratados por radiología intervencionista 13 (28,3%).

Tratamiento quimioterápico:

En el periodo revisado es prácticamente inexistente la terapia neoadyuvante. Actualmente y de forma consensuada con el Servicio de Oncología esta particularidad ha cambiado y en todo paciente con posibilidad de tumor T3 o superior y/o ganglios positivos y siempre que las características del paciente lo permitan, se inicia el tratamiento con neoadyuvancia. Pensamos que hasta que se disponga de recursos que permitan diagnosticar los tumores en estadios más precoces, la neoadyuvancia, como ha ocurrido en los tumores del recto, podría aumentar las posibilidades de resección, aunque sabemos que para esta reflexión puede haber opiniones diferentes y variables como la selección del paciente, la evaluación de la respuesta y su correlación con la supervivencia (202, 203, 298, 299, 300,301).

Se realizó cirugía de rescate en 9 pacientes tratados con quimioterapia paliativa.

En la adyuvancia postcirugía se ha utilizado el esquema McDonald de quimioradioterapia en 48 pacientes, y se aplicó quimioterapia paliativa en otros 44.

Mortalidad:

Hemos completado la revisión de nuestra serie a 5 años con 23,7% de pacientes vivos y 76,3% de fallecidos incluida la mortalidad operatoria.

La mortalidad se distribuyó entre 12,6% en el postoperatorio, 49,5% por la evolución de su enfermedad tumoral, 10,5% por otras causas, y hay un 3,7% de fallecidos de los que no se ha podido averiguar la causa.

La mortalidad operatoria (41pacientes de los 325 revisados) se reparte entre 14 casos por sépsis de origen abdominal (11 son fístulas y 3 abscesos), causas cardiocirculatorias 11, deterioro progresivo 11 y neumológicas 5.

Supervivencia global y en función de factores pronósticos:

Los parámetros con significación en la supervivencia han sido: en los referentes al **tumor**, pT (p: 0,000), tamaño (p: 0,027), Borrmann (p: 0,017), la existencia de N+ (p: 0,000), niveles de afectación ganglionar pN (p: 0,000) y metástasis (p: 0,000). No han tenido significación la histología, la diferenciación, la presencia de células en anillo de sello y la localización.

En relación a la **cirugía** hubo significación en: resección/no resección (p: 0,000), resección R0 (p: 0,000), intención curativa/paliativa (p: 0,000), linfadenectomía D1/D2 (p: 0,000) y valorada a su vez, en estadios agrupados iniciales (p: 0,049) e intermedios (p: 0,004). También por los estadios (p: 0,000).

No han tenido significación: el tipo de gastrectomía ni la linfadenectomía D1/D2 en estadios avanzados, y tampoco la relacionada con los grupos de edad y de cirujanos.

En el estudio de regresión (odds ratio), las covariables que tuvieron más peso fueron: metástasis, cirugía R0, nivel ganglionar de afectación pN, linfadenectomía D2, y resección.

Un estudio habitual al que se suele hacer referencia a la hora de hablar de factores pronósticos es el de Siewert y col (187) en el que se describe como factor independiente en toda cirugía, la resección R0, el estadio ganglionar (pN) y estadio del tumor (pT). Considera que el índice ganglionar (N afectados/N extirpados) es un factor de gran impacto y es por ello que defiende las linfadenectomías D2 realizadas por cirujanos con experiencia, sin incrementar la morbilidad, que permitirán un mejor estadiaje y supervivencia. Esta afirmación tiene especial aplicación en los estadios intermedios como sucedió en nuestra serie.

Autores como Liu X y col (302) describen la profundidad de invasión, tamaño tumoral y permeación linfática como factores predictivos independientes para la afectación metastásica ganglionar. El tamaño tumoral, la localización, tipo de resección y estadio fueron factores pronósticos independientes en el estudio multivariado. Resultados similares son publicados por JT.Hsu y col (303) donde describen una especial importancia para los estadios T2-T4 de resecar más de 25 ganglios para obtener una mayor información.

La situación del cáncer gástrico en nuestra área, en la que se ha experimentado un discreto descenso, debe ser evaluada bajo un enfoque multidisciplinar que se debe iniciar en la Asistencia Primaria, con la intención de diagnosticar a los pacientes en estadios menos avanzados. Para ello la endoscopia juega un papel imprescindible en todo paciente mayor de 50 años con clínica no esporádica. En la asistencia Especializada deben implicarse grupos de profesionales a los que compete este problema, digestólogos, radiólogos, patólogos, oncólogos y cirujanos, integrándose en comités multidisciplinarios. Como parte implicada pensamos que esta es la vía de actuación para mejorar los resultados, y nos ha llevado a funcionar como UEG.

Esta idea ha permitido en nuestro Centro el desarrollo de la cirugía laparoscópica en esta patología, con una resección oncológica de la misma calidad que en la cirugía abierta y en la actualidad con tiempos quirúrgicos menores que en la resección laparotómica, una vez superada la curva de formación inicial que resultó más asequible al estar familiarizados con la cirugía bariátrica que realiza la misma Unidad.

La opción de resección laparotómica o laparoscópica no debería influir en el pronóstico a largo plazo pero sí en la disminución de la morbilidad operatoria, confort del paciente y estancia hospitalaria.





5. Conclusiones



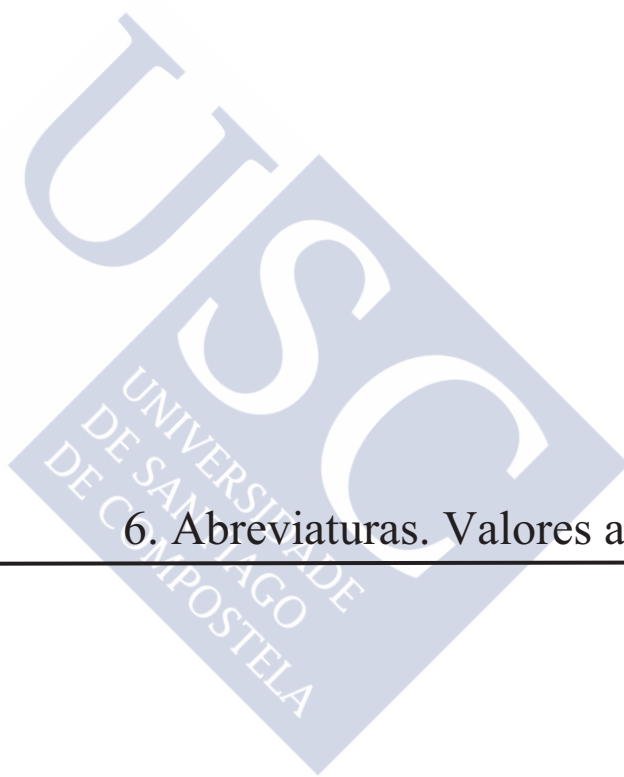
CONCLUSIONES

- 1) En el área del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo en el periodo 2003-2007, disminuyó el número de cáncer gástrico operado respecto a periodos anteriores, predominando los estadios avanzados y la localización en tercios inferior y medio. Más frecuente a partir de la séptima década de la vida, siendo ocasional en los menores de 50 años.
- 2) Es útil identificar “grupos de riesgo” para establecer diagnósticos más tempranos y menos costosos. Hasta conocer con exactitud la base genética que justifique la presencia de cáncer gástrico en un entorno familiar, o el descubrimiento de un marcador ideal que detecte la presencia de tumor en estadios precoces, la única prueba segura, prácticamente al 100%, es la endoscopia. A todo paciente sintomático no esporádico mayor de 50 años, se le debe realizar gastroscopia con biopsias.
- 3) Las unidades funcionales con dedicación específica, con enfoques y enlaces multidisciplinarios en el manejo de patologías complejas, deben asumir la concentración de casos en menos especialistas, con interés particular en el tema, aplicando protocolos contrastados y homogéneos, sobre todo en el entorno perioperatorio. Se evidenció en nuestra revisión que en el grupo de cirujanos de la UEG se obtuvieron mejores resultados.
- 4) Realización de un protocolo terapéutico adecuado a las características del paciente, entre las que tiene especial importancia la patología mayor asociada y la edad. En nuestra serie, la morbilidad operatoria presentó una incidencia superior en los mayores de 80 años, grupo de edad en el que se debe ser más restrictivo a la hora de establecer la indicación, extensión y tiempo quirúrgicos.
- 5) En la actualidad la neoadyuvancia parece la mejor opción terapéutica en todo tumor T3 o superior y/o ganglios positivos, tras el estadiaje preoperatorio, si las circunstancias del paciente lo permiten.

Se confirma el beneficio de la linfadenectomía D2 en los estadios intermedios, mejorando el estadiaje y el efecto terapéutico.

- 6) La cirugía laparoscópica en el cáncer gástrico reduce la morbilidad, mejora el confort del paciente y disminuye la estancia hospitalaria, debiendo ser realizada por unidades de cirugía gástrica, con experiencia en este tipo de abordaje.





6. Abreviaturas. Valores analíticos



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADC: adenocarcinoma gástrico

ADCC: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

AEG: adenocarcinoma de la unión gastroesofágica

AJCC: American Joint Committee on Cancer

Alb: albumina

ASA: American Society of Anaesthesia (se utiliza para expresar el riesgo quirúrgico)

B12: vitamina B12

CA 72,4: glicoproteína de origen carcinoembrionario

CA 19,9: antígeno carbohidratado o antígeno sializado de Lewis

CEA: antígeno carcinoembrionario

CGP: carcinoma gástrico precoz

CHHD: cáncer gástrico hereditario difuso

CISH: hibridación in situ con sondas cromogénicas

CLP: citología de lavado peritoneal

E.MC.G: estudio multicéntrico gallego

EMR: endoscópica mucosa resection

ESD: endoscópica submucosa dissection

ESMO: European Society for Medical Oncology

ESSO: European Society of Surgical Oncology

ESTRO: European Society for Radiotherapy and Oncology

FI: factor intrínseco

FISH: hibridación in situ con sondas fluorescentes

Fe: hierro

Hb: hemoglobina

Hto: hematocrito

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

HP: helicobacter pylori

IARC: Agency for Research on Cancer

IMC: índice de masa corporal

IORT: radiación intraoperatoria del lecho tumoral

JRSSGC: Japanese Research Society for Cancer Gastric

LDH: lactate deshidrogenasa

LIR: laparoscopic intragastric resection

LWR: laparoscopic wedge resection

MALT: linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa

MAGIC: medical research council adjuvant gastric infusional chemotherapy

OAE: open access endoscopy (acceso abierto a la endoscopia)

OMS: organización mundial de la salud

PPG: pylorus preserving gastrectomy (gastrectomía con preservación pilórica)

PET: tomografía por emisión de positrones

PT: proteínas totales

RMN: resonancia magnética nuclear

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

TAC: tomografía axial computerizada

TNM: clasificación tumoral

UEG: unidad esofagogástrica

UICC: Unión Internacional Contra el Cáncer

Valores analíticos de referencia del laboratorio CHUVI en el periodo 2003/07

Albúmina: 3,4 – 5 gr/dl

CA 19,9: 0 – 37 U/ml

CA 72,4: 0 – 6 U/ml

CEA: 0 – 5 ngr/ml

Hemoglobina (Hb): 13 – 16 gr/dl

Hematocríto (Hto): 39 – 48%

Hierro (Fe): 50 – 170 μ g/dl

Proteínas totales (PT): 6,4 – 8,3 gr/dl





7. Hojas de protocolo de recogida de datos





SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Complexo Hospitalario
Universitario de Vigo

Nº HISTORIA

(Filiación)

NOMBRE

EDAD

DOMICILIO

Telf.

SINTESIS DE DATOS DE Tm. GASTRICOS

Dr. _____

INGRESO

☐

URG.

☐

PROG.

FECHA INGRESO _____

ANTECEDENTES

NEOPLASICOS (Famil. y pers.) _____

GENERALES _____

DIGESTIVOS _____

INTERV. GASTRICA PREVIA _____
(Tiempo, Causa y Tipo)

CLINICA

DISPEPSIA ☐

VOMITOS ☐

ANOREXIA ☐

DOLOR ☐

NAUSEAS ☐

PERDIDA PONDERAL ☐

SINT. ULCEROSA ☐

PIROSIS ☐

MASA PALPABLE ☐

SANGRADO ☐

DISFAGIA ☐

ADENOP. PERIF. ☐

ANEMIA ☐

ASTENIA ☐

ASCITIS ☐

OTROS SINTOMAS _____

ANALITICA PREOPERATORIA

GRUPO S. _____ Hto. _____ Hb. _____ Act. Protrombina _____

GOT _____ GPT _____ GGT _____ Fosf. Alcalina _____

Glucosa _____ Urea _____ Prot. Totales _____ Alb. _____

Creatinina _____ OTRAS (Alteraciones) _____

MARCADORES:

CEA _____ CA19.9 _____ CA 72.4 _____ OTROS _____

ASA :

PESO :

TALLA :

MOD. C 302

DIAGNOSTICO

FECHA _____

HOSPITAL ☐ ESPECIALISTA AREA ☐ M. CABECERA ☐ M. PRIVADO ☐

Metodo Aprox. Diagn. ENDOSCOPIA ☐ RX - EGD ☐ OTRO _____ ☐

Tratamiento Sintomático Previo NO ☐ SI ☐ _____

RETRASO DIAGNOSTICO (Desde inicio de síntomas) < 3 MESES ☐ 3-6 MESES ☐ 6-12 MESES ☐ > 12 MESES ☐

ATRIBUIBLE TIEMPO | PACIENTE _____ Automedicación ☐
M. CAB. _____ ESP. A. _____ M. PRIV. _____ HOSP. _____

RESUMEN EXPLORACIONES

ENDOSCOPIA _____

BIOPSIA _____

RX - EGD _____

ECO _____

TAC _____

A. PATOLOGICA

LOCALIZACION ☐ Dd ☐ A/P ☐ CU ☐ CA / FU ☐ Eso ☐ M.G. Tamaño X

Tm. INTEST. ☐ DIFUSO ☐ N/C - OTRO ☐ _____

Perm. V / L ☐ C. "anillo sello" ☐ Desmoplasia ☐

DIFERENCIACION ☐ Bien ☐ Mod. ☐ Mal

Bordes ☐ WO + ☐ WA + LIBRES ☐

Early ☐ Prot. (I) Plano (II) a b Exc. (III)
Mix _____ c

POSTOPERATORIO

NORMAL ☐

☐ ESTASIS GASTRICO ☐ DUMPING ☐ VOMITOS ☐ DISFAGIA ☐ REFLUJO

INFECCION ☐ ABDOMINAL ☐ PULMONAR ☐ HERIDA ☐ ORINA ☐ VIAS

☐ FISTULA _____ OTRAS _____

☐ REINTERVENCION _____ Fecha _____

☐ ALTA ☐ EXITUS Fecha _____ Estancias (Dias) PREOP. _____ POSTOP. _____



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Complexo Hospitalario
Universitario de Vigo

(Filiación)

NOMBRE

Habit.

F. INGRESO

Nº H.C.

FICHA OPERATORIA DE Tm. GASTRICO

Fecha _____ Urg. ☐ Prog. ☐ Hora Inicio _____ Hora Fin. _____

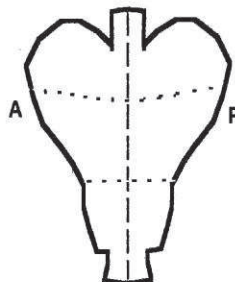
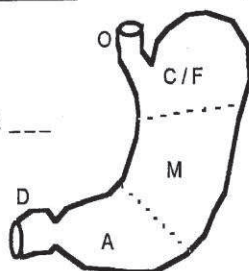
Cirujano _____ Ayudantes _____

Incisiones _____

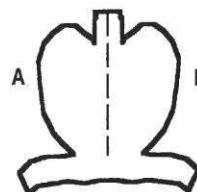
HALLAZGOS

LOCALIZACION

TAMAÑO ____ X ____



MUÑON G.



☐ B. ANASTOMOTICA

T1 o T2 ☐ No invade serosa
T3 ☐ Invade serosa
T4 ☐ Invade en continuidad estructuras vecinas

☐ MULTIFOCAL

BORRMANN

- ☐ I Polipoide
- ☐ II Ulcerado
- ☐ III Ulcerado infiltrante
- ☐ IV Infiltrante

METASTASIS

- ☐ Peritoneales
- ☐ Hepaticas
- ☐ N3
- ☐ Otras
- ☐ NO

OTRAS ESPECIFICACIONES

MOD. C 301



GANGLIOS ☐ N0 No evidencia macroscopica de afectación
☐ N+ Impresión macroscópica de afectación

R2 ☐ Enfermedad tm. residual macroscópica

TRATAMIENTO QUIRURGICO

NO RESECCION

☐ GASTROENTEROSTOMIA
☐ Gastroenterost. Laparosc.

☐ LAPAROT. EXPL.
☐ LAPAROSC. EXPL.

☐ GASTROSTOMIA
☐ YEYUNOSTOMIA
☐ _____

RESECCION

☐ R. Laparoscópica
☐ R. Endoscópica

☐ G.TOTAL ☐ G.SUBTOTAL ☐ G.ATÍPICA / LIMITADA
☐ OTRA _____

☐ CIR. ASOCIADA _____

ANASTOMOSIS

☐ MANUAL ☐ MECANICA - CALIBRE ____ CIERRE DUOD. _____

Drenaje _____

LINFADENECTOMIA

☐ D0 Incompleta N1, No protocolaria, Tm residual o W + macroscopicos
☐ D1 Completa N1
☐ D1,5 No exéresis del grupo 12 en Tm. distales, o de grupos 10 y 11 en Tm. de cuerpo y proximales
☐ D2 Completa N1 y N2 ☐ ESPLENECT. ☐ PANCREATECT. D.

Curv. May.
Cara Post.

RECONSTRUCCION

☐ B-I ☐ B-II ☐ Y-R ☐ TANNER ☐ OTRA _____

INTENCION

☐ CURATIVA ☐ PALIATIVA

OBSERVACIONES

Nome	Edad	H.C.
Domicilio	Tel.	

Fecha Ingreso _____
 Fecha Interv. _____
 Fecha Alta _____

Urg. ☐
 Eléct. ☐

FICHA DE REVISIÓN Tm. GASTRICO

Tm.
 ADENOC.
 LINFOMA

C.E.O. ☐
☐
☐

DIFERENCIACION

☐ B
☐ M
☐ P

LAUREN

INTESTINAL
 DIFUSO
 INDIF. / N.-C.

BORRMANN

☐ I
☐ II
☐ III
☐ IV

B.
 Sup. +
 Inf. +

ESTADIO

☐ Ia ☐ Ib ☐ II ☐ IIIa ☐ IIIb ☐ IV

T N M _____

☐ G. TOTAL

Técnica _____

☐ A. Mecánica ☐ A. Manual

Calibre _____

☐ G. SUBTOTAL

Técnica _____

Disección ☐ D0 ☐ D1 ☐ D2

☐ GASTROENTEROSTOMIA

☐ LAPAROTOMIA EXPL.

☐ OTRA _____

POSTOPERATORIO

☐ NORMAL

INFECCIONES _____

OTRAS _____

REINTERVENCION _____

FISTULA _____

☐ EXITUS

Fecha _____

CAUSA _____



8. Bibliografía



1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008: *Eur J Cancer*. 2010 Mar; 46(4):765-81.
2. Herrero R, Park JY, Forman D. The fight against gastric cancer - the IARC Working Group report. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Dec; 28(6):1107-1114.
3. Song M, Kang D, Yang JJ, Choi JY, Sung H, Lee Y, et al Age and sex interactions in gastric cancer incidence and mortality trends in Korea. *Gastric Cancer*. 2014 Aug DOI 10.1007/s10120-14-0411.
4. Medina-Franco H, Heslin MJ, Cortes-Gonzalez R. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 515-19.
5. Moriguchi S, Maehara Y, Korenaga D, Sugimachi K, Nose Y. Relationship between age and the time of surgery and prognosis after gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol* 1993; 52: 119-23.
6. Yokota T, Kunii Y, Teshima S, Yamada Y, Saito T, Takahashi M et al. Significant prognostic factors in patients with early gastric cancer. *Int. Surg.* 2000; 85: 286-290.
7. Yamashita K, Sakuramoto S, Katada N, Kikuchi S, Watanabe M. Simple prognostic indicators using macroscopic features and age in advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2014 Mar-Apr; 61(130):512-17.
8. McMichael AJ, McCall MG, Hartshorne JM, Woodings TL. Patterns of gastrointestinal cancer in European migrants to Australia: the role of dietary change. *Int J Cancer*. 1980;25:431-37.
9. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol VII. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1997.pp.822-23.
10. Nomura AM, Stemmermann GN, Chyou PH. Gastric cancer among the Japanese in Hawaii. *Jpn J Cancer Res*. 1995; 86:916-23.
11. Arnaud D, Roth. Curative treatment of gastric cancer: towards a multidisciplinary approach? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003 Apr 46(1):59-100.
12. Yu J, Miehke S, Ebert MP, Hoffmann J, Breidert M, Alpen B, Starzynska T, et al. Frequency of TPR-MET rearrangement in patients with gastric carcinoma and in first-degree relatives. *Cancer*. 2000 Apr 15; 88(8):1801-6.
13. Soman NR, Correa P, Ruiz BA, Wogan GN. The TPR-MET oncogenic rearrangement is present and expressed in human gastric carcinoma and precursor lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Jun 1; 88(11):4892-6.
14. Gong C¹, Mera R, Bravo JC, Ruiz B, Diaz-Escamilla R, Fonham ET, et al. KRAS mutations predict progression of preneoplastic gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999 Feb;8(2):167-71.
15. Correa P, Shiao YH. Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis. *Cancer Res*. 1994 Apr 1;54(7 Suppl):1941s-43s.
16. Hiripi E, Jansen L, Gondos A, Emrich K et al. Survival of stomach and esophagus cancer patients in Germany in the early 21st century. *Acta Oncol*. 2012 Sep; 51(7):906-14

17. Maguire A, Porta M, Sanz-Anquela JM, Ruano I, Malats N, Pinol JL. Sex as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Cancer*. 1996; 32A:1303-09.
18. Sipponen P, Correa P. Delayed rise in incidence of gastric cancer in females results in unique sex ratio (M/F) pattern: etiologic hypothesis. *Gastric Cancer*. 2002; 5(4): 213-9.
19. Fenoglio-Preiser CM, Wang J, Stemmermann GN, Noffsinger A. TP53 and gastric carcinoma: a review. *Hum Mutat*. 2003; 21:258-70.
20. Tahara E, Semba S, Tahara H. Molecular biological observations in gastric cancer. *Semin Oncol*. 1996; 23:307-15.
21. Kubicka S, Claas C, Staab S, Kuhnel F, Zender L, Trautwein C, et al. p53 mutation pattern and expression of c-erbB2 and c-met in gastric cancer: relation to histological subtypes, *Helicobacter pylori* infection, and prognosis. *Dig Dis Sci*. 2002; 47:114-21.
22. Maeda K, Kang SM, Onoda N, Ogawa M, Sawada T, Nakata B, et al. Expression of p53 and vascular endothelial growth factor associated with tumor angiogenesis and prognosis in gastric cancer. *Oncology*. 1998; 55:594-99.
23. Fonseca L, Yonemura Y, De Aretxabala X, Yamaguchi A, Miwa K, Miyazaki I. p53 detection as a prognostic factor in early gastric cancer. *Oncology*. 1994; 51:485-90.
24. Victorzon M, Nordling S, Haglund C, Lundin J, Roberts PJ. Expression of p53 protein as a prognostic factor in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 215-220.
25. Ichiyoshi Y, Oiwa H, Tomisaki S, Sakaguchi Y, Ohno S, Maehara Y, et al. Overexpression of p53 is associated with growth pattern and prognosis in advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 1997; 44:546-53.
26. Xiangming C, Hokita S, Natsugoe S, Tanabe G, Baba M, Takao S, et al. p21 expression is a prognostic factor in patients with p53-negative gastric cancer. *Cancer Lett*. 2000; 148:181-88.
27. Jonjic N, Kovac K, Krasevic M, Valkovic T, Ernjak N, Sasso F, et al. Epidermal growth factor-receptor expression correlates with tumor cell proliferation and prognosis in gastric cancer. *Anticancer Res*. 1997; 17:3883-88.
28. Takano Y, Kato Y, van Diest PJ, Masuda M, Mitomi H, Okayasu I. Cyclin D2 overexpression and lack of p27 correlate positively and cyclin E inversely with a poor prognosis in gastric cancer cases. *Am J Pathol*. 2000; 156:585-94.
29. Wu CW, Lo SS, Shen KH, Hsieh MC, Chen JH, Chiang JH, et al. Incidence and factors associated with recurrence patterns after intended curative surgery for gastric cancer. *World J Surg*. 2003; 27:153-58.
30. Nekarda H, Schmitt M, Ulm K, Wenninger A, Vogelsang H, Becker K, et al. Prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in completely resected gastric cancer. *Cancer Res*. 1994; 54:2900-07.
31. Okusa Y, Ichikura T, Mochizuki H. Prognostic impact of stromal cell-derived urokinase-type plasminogen activator in gastric carcinoma. *Cancer*. 1999; 85:1033-38.

32. Kikuyama S, Kubota T, Shimizu K, Miyakita M. Ki-67 antigen expression in relation to clinicopathological variables and prognosis in gastric cancer. *Oncol Rep.* 1998; 5:867-70.
33. Rugge M, Sonogo F, Panozzo M, Baffa R, Rubio J, Jr., Farinati F, et al. Pathology and ploidy in the prognosis of gastric cancer with no extranodal metastasis. *Cancer.* 1994; 73:1127-33.
34. Yonemura Y, Fonseca L, Tsugawa K, Ninomiya I, Matsumoto H, Sugiyama K, et al. Prediction of lymph node metastasis and prognosis from the assay of the expression of proliferating cell nuclear antigen and DNA ploidy in gastric cancer. *Oncology.* 1994; 51:251-57.
35. Kimura H, Yonemura Y. Flow cytometric analysis of nuclear DNA content in advanced gastric cancer and its relationship with prognosis. *Cancer.* 1991; 67:2588-93.
36. Abad M, Ciudad J, Rincon MR, Silva I, Paz-Bouza JI, Lopez A, et al. DNA aneuploidy by flow cytometry is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Anal Cell Pathol* 1998; 16:223-31.
37. Sandler A, Gilbertz KP, Becker I, Mueller J, Berger U, Fink U, et al. Proliferation kinetics and prognosis in gastric cancer after resection. *Eur J Cancer.* 2001; 37: 1635-41.
38. Tachibana M, Takemoto Y, Nakashima Y, Kinugasa S, Kotoh T, Dhar DK, et al. Serum carcinoembryonic antigen as a prognostic factor in resectable gastric cancer. *J Am Coll Surg.* 1998; 187:64-68.
39. Sakamoto J, Nakazato H, Teramukai S, Ohashi Y, Takahashi Y, Mai M, et al. Association between preoperative plasma CEA levels and the prognosis of gastric cancer following curative resection. Tumor Marker Committee, Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer, Tokyo, Japan. *Surg Oncol.* 1996; 5:133-39.
40. Nakane Y, Okamura S, Akehira K, Boku T, Okusa T, Tanaka K, et al. Correlation of preoperative carcinoembryonic antigen levels and prognosis of gastric cancer patients. *Cancer.* 1994; 73:2703-08.
41. Maehara Y, Kusumoto T, Takahashi I, Kakeji Y, Baba H, Akazawa K, et al. Predictive value of preoperative carcinoembryonic antigen levels for the prognosis of patients with well-differentiated gastric cancer. A multivariate analysis. *Oncology.* 1994; 51:234-37.
42. Irinoda T, Terashima M, Takagane A, Sasaki N, Abe K, Araya M, et al. Carcinoembryonic antigen level in peritoneal washing is a prognostic factor in patients with gastric cancer. *Oncol Rep.* 1998; 5:661-66.
43. Nishiyama M, Takashima I, Tanaka T, Yoshida K, Toge T, Nagata N, et al. Carcinoembryonic antigen levels in the peritoneal cavity: useful guide to peritoneal recurrence and prognosis for gastric cancer. *World J Surg* 1995; 19:133-37.
44. Louhimo J, Kokkola A, Alfthan H, Stenman UH, Haglund C. Preoperative hCGbeta and CA 72-4 are prognostic factors in gastric cancer. *Int J Cancer.* 2004; 111(6):929-33.

45. Aloe S, D'alessandro R, Spila A, Ferroni P, Basili S, Palmirotta R, et al. Prognostic value of serum and tumor tissue CA 72-4 contest in gastric cancer. *Int J Biol Markers*. 2003; 18(1):21-7.
46. Zhang XF, Huang CM, Lu Hs, Wu XY, Wang C, Guang GX, et al. Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2613 patients. *World J Gastroenterol*. 2004; 10(23): 3405-08.
47. Borch k, Jonsson B, Tarpila E, Franzen T, Berglund J, Kullman E, et al. Changing patterns of histological type, location, stage, and outcome of surgical treatment of gastric carcinoma. *Br J Surg*. 2000; 87:618-26.
48. Msika S, Benhamiche AM, Jouve JL, Rat P, Faivre J. Prognostic factors after curative resection of gastric cancer. A population-based study. *Eur J Cancer*. 2000; 36:390-96.
49. Gore R. Gastrointestinal cancer. *Radiol Clin North Am*. 1997; 35:295-10.
50. Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, van de Velde CJ. Gastric Cancer. *Lancet*. 2009 Aug 8;374(9688):477-90.
51. Yokota T, Kunii Y, Teshima S, Yamada Y, Saito T, Takahashi M, et al. Significant prognostic factors in patients with node-negative gastric cancer. *Int Surg*. 1999; 84:331-6.
52. Pinto-de-sousa J, David L, Seixas M, Pimenta A. Clinicopathologic profiles and prognosis of gastric carcinoma from the cardia, fundus,/body and antrum. *Dig Surg*. 2001; 18:102-10.
53. Borie F, Rigau V, Fingerhut A, Millat B; French Assosiation for Surgica Research. Prognostic factors for early gastric cancer in France: Cox regression analysis of 332 cases. *World J Surg*. 2004; 28(7):686-91.
54. Giuliani A, Caporale A, Di Bari M, Demoro M, Gozzo P, Corona M, et al. Maximum gastric cancer diameter as a prognostic indicator: univariate and multivariate analysis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2003; 22(4):531-8.
55. Rausei S, Persiani R, Biondi A, Vigorita V, Cananzi F, D'Ugo D. [Clinical significance and prognostic value of tumor maximum diameter in gastric carcinoma] *Suppl Tumori*. 2005 May-Jun; 4(3):S72.
56. Maehara Y, Kakeji Y, Oda S, Takahashi I, Akazawa K, Sugimachi K. Time trends of surgical treatment and the prognosis for Japanese patients with gastric cancer. *Br J Cancer*. 2000; 83:986-91.
57. Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshima S, Yamada Y, Iwamoto K, et al. Is tumor size prognostic indicator for gastric carcinoma? *Anticancer Res*. 2002; 22(6B): 3673-7.
58. Im WJ¹, Kim MG, Ha TK, Kwon SJ. Tumor size as a prognostic factor in gastric cancer patient. *J Gastric Cancer*. 2012 Sep;12(3):164-72.
59. Kunisaki C, Makino H, Takagawa R, Oshima T, Nagano Y, Kosaka T, et al. Tumor diameter as a prognostic factor in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jul;15(7):1959-67.
60. Crawford J. The gastrointestinal tract. In: Robbins SLCR, Kumar V, Schoen FJ, eds. *Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1994: 755-783.

61. Takahashi I, Matsusaka T, Onohara T, Nishizaki T, Ishikawa T, et al. Clinicopathological features of long-term survivors of scirrhus gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2000; 47:1485-88.
62. Kim JP, Lee JH, Kim SH, Yu HJ, Yang HK. Clinicopathologic characteristics factors in 10,783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 1998; 1(2):125-33.
63. Kologlu M, Kama NA, Reis E, Doganay M, Atli M, Dolapci M. A prognostic score for gastric cancer. *Am J Surg*. 2000; 179(6):521-6.
64. Lee KH, Lee Jh, Cho JK, Kim TW, Kang YK, Lee JS, et al. A prospective correlation of Lauren's histological classification of stomach cancer with clinicopathological findings including DNA flow cytometry. *Pathol Res Pract*. 2001; 197(4):223-9.
65. Cimerman M, Repse S, Jelenc F, Omejc M, Bitenc M, Lamovec J. Comparison of Lauren's, Ming's and WHO histological classifications of gastric cancer as a prognostic factor for operated patients. *Int Surg*. 1994; 79(1):27-32.
66. Maehara Y, Kakeji Y, Koga T, Emi Y, Baba H, Akazawa K, et al. Therapeutic value of lymph node dissection and the clinical outcome for patients with gastric cancer. *Surgery*. 2002; 131(suppl):S85-91.
67. Borrmann R: Geschwulste des Magens und duodenums. In: "Handbuch der Spezieller pathologischen anatomie und histologie". Henka F., Lubasch O. eds, Berlin J. Springer vol. 4:865;1926.
68. JR Siewert, HJ Stein. Classification of the adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *British Journal Surgery*. 1998; 85, 1457-9.
69. Lauren P: The two histological man types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand.*, 64:31;1965.
70. Bigotti A, Sciarretta F, Bigotti G: Anatomia e istologia patologica. In "I tumori dello stomaco", M. Lopez. Ed., SEU Roma, pp. 15; 1989.
71. Oota K, Sobin LH: Histological typing of gastric and esophageal tumors. *International histological classification of tumors n. 18*. Geneva WHO, pp. 38; 1977.
72. Ming SC: Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer* 39:2475; 1977.
73. Friesen G, Dockerty MB, Remine WH: Superficial carcinoma of the stomach. *Surgery*. 51:300, 1962.
74. Green PHR, O'Toole KM, Slonim D, Wang T, Weg A. Increasing incidence and excellent survival of patients with early gastric cancer: Experience in a United States medical center. *Am J Med*. 1988 Nov; 85(5):658-61.
75. Zotti Ef, Munegato G, Cecchetto A et al: Severe gastric dysplasia and carcinoma in situ: clinical consideration and therapeutic indications. In: "Staging and treatment of gastric cancer". Cordiano C. , De Manzoni G. Eds, Piccin, Padova pp.69; 1991.
76. Sano T., Sasako M., Gotoda T. Endoscopic evaluation of early gastric cancer: proposal for a new classification. *Gastric Cancer* 2002.
77. Tsukuma H¹, Oshima A, Narahara H, Morii T. Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long term, follow up study. *Gut*. 2000 Nov;47(5):618-21.

78. Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh KG, Goh KL, et al. Asia Pacific Working Group on Gastric Cancer. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol.* 2008 Mar; 9(3):279-87.
79. Correa P: Prospects for early detection of gastric cancer and precancerous lesions. in "New trends in gastric cancer", Reed P, Carboni M, Johnston B, Guadagni S Eds, Kluwer Academic Publishersm Dordrecht, pag. 55, 1990.
80. H.M. Sue-Ling, D Jhonston, I.G. Martin, M.F. Dixon, M.R. Lansdown, M.J. McMahon, A.T.R. Axon. Gastric Cancer : a curable disease in Britain; *BMJ* 1993 Sep 4 ;307(6904):591-6.
81. UICC, 6th edition of TNM classification for gastric cancer, 2002.
82. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer: classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer.* 1999; 86:2668-73.
83. Morgagni P, Saragoni L, Scarpi E, Zattini PS, Zaccaroni A, Morgagni D, et al. Lymph node micrometastases in early gastric cancer and their impact on prognosis. *World J Surg.* 2003; 27:558–61.
84. Choi HJ, Kim YK, Kim YH, Kim SS, Hong SH. Occurrence and prognostic implications of micrometastases in lymph nodes from patients with submucosal gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9:13–9.
85. Lee E, Chae Y, Kim I, Choi J, Yeom B, Leong AS. Prognostic relevance of immunohistochemically detected lymph node micrometastasis in patients with gastric carcinoma. *Cancer.* 2002; 94:2867–73.
86. Bernini M, Barbi S, Roviello F, Scarpa A, Moore P, Pedrazzani C, et al. Family history of gastric cancer: a correlation between epidemiologic findings and clinical data. *Gastric Cancer.* 2006; 9(1):9-13.
87. Jürgensen C, Brand J, Nothnagel M, Arlt A, Naser F, Habeck JO, et al. Prognostic relevance of gastric cancer staging by endoscopic ultrasound. *Surg Endosc.* 2013 Apr; 27(4):1124-9.
88. Lee YT, Ng EK, Hung LC, Chung SC, Ching JY, Chan WY, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients. *Gut.* 2005 Nov; 54(11):1541-5.
89. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer.* 2006; 9(4):245-53.
90. Blackshaw GR¹, Stephens MR, Lewis WG, Boyce J, Barry JD, Edwards P, et al. Progressive CT system technology and experience improve the perceived preoperative stage of gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2005; 8(1):29-34.
91. Wei WZ, Yu JP, Li J, Liu CS, Zheng XH. Evaluation of contrast-enhanced helical hydro-CT in staging gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2005 Aug7; 11(29):4592-5.
92. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology.* 2002 Sep; 224(3):748-56.

93. Nakagawa S, Nashimoto A, Yabusaki H. Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2007; 10(1):29-34.
94. D'Ugo D, Persiani R, Pende V. Impact of diagnostic laparoscopy on the management of gastric cancer: prospective study of 120 consecutive patients with primary gastric adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2002 Oct; 89(10):1325-6; author reply 1326.
95. Stell DA, Carter CR, Stewart I, Anderson JR. Prospective comparison of laparoscopy, ultrasonography and computed tomography in the staging of gastric cancer. *Br J Surg*. 1996 Sep;83(9):1260-2.
96. Roder JD, Bottcher K, Busch R, Wittekind C, Hermanek P, Siewert JR. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group. *Cancer*. 1998; 82:621-31.
97. Persiani R, Rausei S, Biondi A, Vigorita V, Retrosi G, D'Ugo D. [Ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma after D2 gastrectomy] *Suppl Tumori*. 2005 May-Jun;4(3):S89. Italian.
98. Marrelli D, De Stefano A, De Manzoni E, Morgagni P, Di Leo A, Roviello F. Prediction of recurrence after radical surgery for gastric cancer: a score system obtained from a prospective multicenter study. *Ann Surg*. 2005; 241(2):247-55.
99. Martin RCG II, Jaques DP, Brennan MF, Karpeh M. Extended local resection for advanced gastric cancer. *Ann Surg*. 2002; 236:159-65.
100. De Manzoni G, Verlato G, Roviello F, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, et al. The new TNM classification of lymph node metastasis minimises stage migration problems in gastric cancer patients. *Br J Cancer*. 2002; 87(2):171-4.
101. UICC, 7th edition of TNM classification for gastric cancer, 2010.
102. Santiago JM, Sasako M, Osorio J. TNM-7th edition 2009 (UICC/AJCC) and Japanese Classification 2010 in Gastric Cancer. Towards simplicity and standardisation in the management of gastric cancer *Cir Esp*. 2011 May;89(5):275-81.
103. JR Siewert, M Feith, M Werner and HJ Stein. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Annals of Surgery*. Vol 232, n°3, 353-361; 2000.
104. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg*. 2006; 95(4):260-9.
105. Hasegawa S, Yoshikawa T, Aoyama T, Hayashi T, Yamada T, Tsuchida K, et al. Esophagus or stomach? The seventh TNM classification for Siewert type II/III junctional adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013 Mar; 20(3):773-9.
106. Tanabe S, Koizumi W, Kokutou M, Imaizumi H, Ishii K, Kida M, et al. Usefulness of endoscopic aspiration mucosectomy as compared with strip biopsy for the treatment of gastric mucosal cancer. *Gastrointest Endosc*. 1999; 50:819-22.
107. Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H, Saito D, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut*. 2001; 48:225-9.
108. Suzuki H, Ikeda K. Endoscopic mucosal resection and full thickness resection complete defect closure for early gastrointestinal malignancies. *Endoscopy*. 2001; 33: 437-9.

109. Nakamura K, Morisaki T, Sugitani A, Ogawa T, Uchiyama A, Kinukawa N, et al. An early gastric carcinoma treatment strategy based on analysis of lymph node metastasis. *Cancer*. 1999; 85:1500-5.
110. Kunisaki C, Shimada H, Takahasi M, Ookubo K, Moriwaki Y, Akiyama H, et al. Prognostic factors in early gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2001; 48:294-8.
111. Rembacken BJ, et al. Endoscopic mucosal resection (Review). *Endoscopy* 2001; 33:709-18.
112. Shiozawa N, Kodama M, Chida T, Arakawa A, Tur GE, Koyama K. Recurrent death among early gastric cancer patients: 20-years' experience. *Hepatogastroenterology*. 1994; 41: 244-47.
113. Ichiyoshi Y, Toda T, Minamisono Y, Nagasaki S, Yakeishi Y, Sugimachi K. Recurrence in early gastric cancer. *Surgery*. 1990; 07:489-95.
114. Nakata Y, et al. Early gastric cancer associated with synchronous liver metastasis and portal tumorous embolism: report of a case. *Surg Today* 1998; 28:753-7.
115. Ishigami S, Natsugoe S, Hokita S, Tokushige M, Sahihara T, watanabe T, et al. Carcinomatous lymphatic invasion in early gastric cancer invading into the submucosa. *Ann Surg Oncol*. 1999; 6: 286-9.
116. Furusawa M, et al. Recurrence of early gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 344-350.
117. Haraguchi M, Korenaga D, Okamura T, Tsujitani S, Sugimachi K. A small early carcinoma of the stomach with extra-perigastric lymph node metastasis: A case report. *Jpn J Surg* 1990; 20:111-114.
118. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*. 2000; 3:219-25.
119. Adachi Y, Shiraishi N, Kitano S. Modern treatment of early gastric cancer: Review of the Japanese Experience. *Dig Surg*. 2002; 19:333-39.
120. Tanaka M, Ono H, Hasuike N, Takizawa K. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Digestion*. 2008; 77 Suppl 1:23-8. Epub 2008 Jan 18.
121. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2007; 10(1):1-11. Epub 2007 Feb 23.
122. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol*. 2006 Oct; 41(10):929-42. Epub 2006 Nov 9.
123. Ludwig K, Klautke G, Bemhard J, Weiner R. Minimally invasive and local treatment for mucosal early gastric cancer. *Surg Endosc*. 2005; 19:1362-66.
124. Yp W, Bennett C, Pan T. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (1): CD004276.
125. Ohgami M, Otani Y, Kumai K, Kubota T, Kitajima M. Laparoscopic wedge resection of the stomach for early gastric cancer using a lesion-lifting method. *Zentralbl Chir*. 1998; 123(5):465-8.
126. Ohashi S. Laparoscopic intraluminal (intra-gastric) surgery for early gastric cancer: a new concept in laparoscopic surgery. *Surg Endosc*. 1995; 9:169-71.

127. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA Storm FK et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992; 127:392-399.
128. Saha S, Nora D, Wong JH, Weise D. Sentinel node mapping in colorectal cancer: a review. *Surg Clin N Am.* 2000; 80:1811-19.
129. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, Watanabe M, et al. The role of sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin N Am.* 2000; 80:1799-1809.
130. Bilchik AJ, Saha S, Wiese D, Stonecypher JA, Wood TF, Sostrin S, et al. Molecular staging of early colon cancer on the basis of sentinel node analysis: a multicenter Phase II trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19:1128-36.
131. Kitagawa Y, et al. Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 604-8.
132. Kitagawa Y, Fujii H, Kumai K, Kubota T, Otani Y, Saikawa Y, Yoshida M, et al. Recent advances in sentinel node navigation for gastric cancer: a paradigm shift of surgical management. *J Surg Oncol.* 2005; 90:147-52.
133. Isozaki H, Kimura T, Tanaka N, Satoh K, Matsumoto S, Ninomiya M, et al. An assessment of the feasibility of sentinel lymph node-guided surgery for gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2004; 7:149-53.
134. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg.* 1993; 218: 583-92.
135. Eker R. Carcinomas of the stomach: investigation of the lymphatic spread of gastric carcinomas after total and partial gastrectomy. *Acta Chir Scand* 1951; 101: 112-26.
136. Bozzetti F. Adequacy of margins of resection in gastrectomy for cancer. *Ann Surg* 1989; 196: 685-90.
137. Cuschieri A. Gastrectomy for gastric cancer: definition and objectives. *Br J Surg* 1986; 73: 513-14.
138. Siewert JR, Sendler A. The current management of gastric cancer. *Adv Surg* 1999; 33: 69-93.
139. JGCA. Guidelines for the treatment of gastric cancer. Tokyo, Kanehara-Shuppan, 2001.
140. McNeer G, Bowden L, Booner RJ, McPeack CJ. Elective total gastrectomy for cancer of the stomach: End result. *Ann Surg.* 1974; 180:252-56.
141. Lortat-Jacob JL, Giuli R, Estenne B, Clot Pe. Intrepret de la gastrectomie totale pour le traitement des cancers de l'estomac. Etude des 482 interventions radicales. *Chirurgie.* 1975 ; 101: 59-67.
142. Launois B, Cardin JL, Bardaxoglou E, Bourdonnec P, De Chateaubriant P, Buard JL, et al. Management of cancer of the stomach: Total gastrectomy versus sub-total gastrectomy. *Hepato-Gastroenterol.* 1991; 38:45-52.
143. Le Treut YP. Cancers de l'antré gastrique. Que peut-on attendre de l'elargissement de principe de l'exereses. Etude retrospective de 73 cas. *Presse Med.* 1985; 14 : 1319-27.

144. Gennari L, Bozzetti F, Bonfanti G, Morabito A, Bufalino R, Doci R, et al. Subtotal vs total gastrectomy for cancer of the lower two-thirds of the stomach: a new approach to an old problem. *Br J Surg.* 1986; 73:534-38.
145. Gazzaniga GM. Controlli a distanza di 120 gastrectomie totali. *Min Chir.* 1982; 37: 268-78.
146. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamant Y, Lacaine F, et al. Total vs subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg.* 1989; 209:162-66.
147. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1999; 230:170-78.
148. Braga M, Molinari M, Zuliani W, Foppa L, Gianotti L, Radaeli G, et al. Surgical Treatment of gastric adenocarcinoma: impact on survival and quality of life. A prospective ten-year study. *Hepato-Gastroenterol.* 1996; 43:187-93.
149. Jentschura D, Winckler M, Strohmeier N, Rumstadt B, Haggmuller E. Quality of life after curative surgery for gastric cancer: a comparison between total gastrectomy and subtotal gastric resection. *Hepato-Gastroenterol.* 1997; 44:1137-42.
150. Korenaga D, Orita H, Okuyama T, Moriguchi S, Maehara Y, Sugimachi K. Quality of life after gastrectomy in patients with carcinoma of the stomach. *Br J Surg.* 1992; 79:248-50.
151. Larsson J, Akerlind I, Permerth J, Hornqvist JO. The relation between nutritional state and quality of live in surgical patients. *Eur J Surg.* 1994; 160:329-34.
152. Furukawa H, Hiratsuka M, Imaoka S, Ishikawa O, Kabuto T, Sasaki Y, et al. Limited surgery for early gastric cancer in cardia. *Ann Surg Oncol.* 1998; 5:338-41.
153. Kameyama J, Suzuki A, Takeshita A, Sakai Y, Kuzu H, Kudoh S. Proximal gastrectomy reconstructed by interposition of a jejunal pouch: surgical technique. *Eur J Surg.* 1993; 159:491-3.
154. Takeshita K, Saito N, Saeki I, Honda T, Tani M, Kando F, et al. Proximal gastrectomy and jejunal pouch interposition for the tretment of early cancer in the upper third of the stomach: surgical techniques and evaluation of postoperative function. *Surgery.* 1997; 121:278-86.
155. Adachi Y, Inoue T, Hagino Y, Shiraishi N, Shimoda K, Kitano S. Surgical results of proximal gastrectomy for early-stage gastric cancer: jejunal interposition and gastric tube reconstruction. *Gastric Cancer.* 1999; 2:40-5.
156. Adachi Y, Katsuta T, Aramaki M, Morimoto A, Shiraishi N, Kitano S. Proximal gastrectomy and gastric tube reconstruction for early cancer of the gastric cardia. *Dig Surg.* 1999; 16:468-70.
157. Sawai K, Takahashi T, Fujioka T, Minato H, Taniguchi H, Yamaguchi T. Pylorus-preserving gastrectomy with radical lymph node dissection based on anatomical variations of the infrapyloric artery. *Am J Surg.* 1995 Sep 170 (3):285-8.
158. Imada T, Rino Y, Takahashi M, Suzuki M, Tanaka J, Shiozawa M, Kabara K, Hatori S, Ito H, Yamamoto Y, Amano T. Postoperative functional evaluation of

- pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer compared with conventional distal gastrectomy. *Surgery*. 1998 Feb; 123 (2):165-70.
159. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. *N Engl J Med*. 1999; 340: 908-914.
160. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer*. 1999; 79: 1522-1530.
161. McCulloch P, Nita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues J. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4):CD001964.
162. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg*. 1987; 11:418–25.
163. Noguchi M, Miyazaki I. Prognostic significance and surgical management of lymph node metastasis in gastric cancer. *Br J Surg*. 1996; 83:156–61.
164. El-Sedfy A, Dixon M, Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Mahar A, et al. Personalized Surgery for Gastric Adenocarcinoma: A Meta-analysis of D1 versus D2 Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2014 Oct 28. [Epub ahead of print].
165. Brennan MF, Karpeh MS Jr. Surgery for gastric cancer: the American view. *Semin Oncol*. 1996; 23:352–9.
166. Hartgrink HH, Van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, et al: Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 1; 22(11):2069-77.
167. Viste A, Svanes K, Janssen CW, Jr., Maartmann-Moe H, Soreide O. Prognostic importance of radical lymphadenectomy in curative resections for gastric cancer. *Eur J Surg*. 1994; 160:497–502.
168. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP, Fregmen A, Stewart AK. Gastric carcinoma: Does lymph node dissection alter survival? *J Am Coll Surg*. 1996; 183:616–624.
169. Manzoni de G, Verlato G, Guglielmi A, Laterza E, Genna M, Cordiano C. Prognostic significance of lymph node dissection in gastric cancer. *Br J Surg*. 1996; 83:1604–07.
170. Bosing NM, Goretzki PE, Roher HD: Gastric cancer: Which patients benefit from systematic lymphadenectomy? *Eur J Surg Oncol*. 2000; 26:498–05.
171. Lewis WG, Edwards P, Barry JD, et al.: D2 or not D2? The gastrectomy question. *Gastric Cancer*. 2002; 5:29–34.
172. Pacelli F, Doglietto GB, Bellantone R, Alfieri S, Sgadari A, Crucitti F. Extensive versus limited lymph node dissection for gastric cancer: a comparative study of 320 patients. *Br J Surg*. 1993; 80:1153–6.
173. Jatzko GR, Lisborg PH, Denk H, Klimpfinger M, Stettner HM. A 10-year experience with Japanese-type radical lymph node dissection for gastric cancer outside of Japan. *Cancer*. 1995; 76:1302–12.

174. Volpe CM, Koo J, Miloro SM, Driscoll DL, Nava HR, Douglass HO Jr. The effect of extended lymphadenectomy on survival in patients with gastric adenocarcinoma. *J Am Coll Surg.* 1995; 181:56–64.
175. Keller E, Stutzer H, Heitmann K, Bauer P, Gebbensleben B, Rohde H. Lymph node staging in 872 patients with carcinoma of the stomach and the presumed benefit of lymphadenectomy. *J Am Coll Surg.* 1994; 178:38–46.
176. Dent DM, Madden MV, Price SK: Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg.* 1988; 75:110–12.
177. Robertson CS, Chung SCS, Woods SDS, Griffin SM, Raimes SA, Lau JT, et al.: A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg.* 1994; 220:176–82.
178. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet.* 1995; 345:745–48.
179. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, et al.: Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: Preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. *Lancet.* 1996; 347:995–99.
180. Jiang L, Yang KH, Chen Y, Guan QL, Zhao P, Tian JH, Wang Q. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of extended lymphadenectomy in patients with resectable gastric cancer. *Br J Surg.* 2014 May; 101 (6):595-604.
181. Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, Garino M, Rebecchi F, Mineccia M, et al.: Morbidity and mortalità after D1 and D2 gastrectomy for cancer: Interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group randomised surgical trial. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30:303–08.
182. McCulloch P, Niita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ. Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer. *Br J Surg.* 2005; 92: 5-13.
183. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Vendrame A, Tomatis M, Mazza C, Borasi A, Capussotti L, Fronda G, Morino M; Italian Gastric Cancer Study Group. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg.* 2014 Jan; 101(2):23-31.
184. Inagawa S, Adachi S, Oda T, Kawamoto T, Koike N, Fukao K. Effect of fat volume on postoperative complications and survival rate after D2 dissection for gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2000 Dec 27; 3(3):141-144.
185. Sano T, Yamamoto S, Sasako M; Japan Clinical Oncology Group Study LCOG 0110-MF. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma: Japan clinical oncology group study JCOG 0110-MF. *Jpn J Clin Oncol.* 2002 Sep; 32(9):363-4.
186. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Okajima K. Pancreas-preserving total gastrectomy for proximal gastric cancer. *World J Surg.* 1995 Jul-Aug; 19(4):532-6. Review.

187. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg.* 1998; 228: 449-461.
188. Kasakura Y, Fujii M, Mochizuki F, Kochi M, Kaiga T. Is there a benefit of pancreaticosplenectomy with gastrectomy for advanced gastric cancer? *Am J Surg.* 2000; 179: 237-42.
189. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K, Okamoto K, Takahasi T. Total gastrectomy with simultaneous pancreaticosplenectomy or splenectomy in patients with advanced gastric carcinoma. *Br J Cancer.* 1999; 79: 1789-93.
190. Chen K, Pan Y, Cai JQ, Xu XW, Wu D, Mou YP. Totally laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of outcomes compared with open surgery. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 14;20(42):15867-78.
191. Zou ZH, Zhao LY, Mou TY, Hu YF, Yu J, Liu H, et al. Laparoscopic vs open D2 gastrectomy for locally advanced gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 28;20(44):16750-64.
192. Kwon IG, Cho I, Guner A, Kim HI, Noh SH, Hyung WJ. Minimally invasive surgery as a treatment option for gastric cancer in the elderly: comparison with open surgery for patients 80 years and older. *Sur Endos.* 2014 Dec 6. (Epub ahead of print).
193. Kitano S, Shiraishi N, Fujii K, Yasuda K, Inomata M, Adachi Y. A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report. *Surg.* 2002; 131 (Suppl): 306-311.
194. Lu C, Zhou S, Peng Z, Chen L. Quality of D2 lymphadenectomy for advanced gastric cancer: is laparoscopic assisted distal gastrectomy as effective as open distal gastrectomy? *Surg Endosc.* 2014 Oct 8 (Epub ahead of print).
195. Weber KJ, Reyes CD, Gagner M, Divino CM. Comparison of laparoscopic and open gastrectomy for malignant disease. *Surg Endosc.* 2003; 17: 968-71.
196. Cananzi FC, Biondi A, Cozzaglio L, D'Ugo D, Persiani R, Quagliuolo V. Preoperative chemotherapy in gastric cancer: expanding the indications, limiting the overuse. *Gastric Cancer.* 2014 Mar 29.
197. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; European Society for Medical Oncology (ESMO); European Society of Surgical Oncology (ESSO); European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO). Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 2014 May; 40(5):584-91.
198. Becker K, Fumagalli U, Mueller JD, Fink U, Siewert JR. Neoadjuvant chemotherapy for patients with locally advanced gastric carcinoma: effect on tumor cell microinvolvement of regionallymph nodes. *Cancer.* 1999 Apr 1; 85(7):1484-89.
199. Becker K, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Bottcher, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2003; 98 (7): 1521-1530.

200. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Pazdur R, Dumas P. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg.* 1999; 229: 303-08.
201. Allum W. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: A randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003; 22: 249.
202. Lorenzen S, Blank S, Lordick F, Siewert JR, Ott K. Prediction of response and prognosis by a score including only pretherapeutic parameters in 410 neoadjuvant treated gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jul; 19(7):2119-27.
203. Messenger M, Lefevre JH, Pichot-Delahaye V, Souadka A, Piessen G, Mariette C; FREGAT working group - FRENCH. The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: a multicenter comparative study. *Ann Surg.* 2011 Nov; 254(5):684-93.
204. Schuhmacher C, Gretscher S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, Haag C, Mauer ME, Hasan B, Welch J, Ott K, Hoelscher A, Schneider PM, Bechstein W, Wilke H, Lutz MP, Nordlinger B, Van Cutsem E, Siewert JR, Schlag PM. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol.* 2010 Dec 10; 28(35):5210-8.
205. Ge L, Wang HJ, Yin D, Lei C, Zhu JF, Cai XH, Zhang GQ. Effectiveness of 5-fluorouracil-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric/gastroesophageal cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012 Dec 28; 18(48):7384-93.
206. An JY¹, Kim KM, Kim YM, Cheong JH, Hyung WJ, Noh SH. Surgical complications in gastric cancer patients preoperatively treated with chemotherapy: their risk factors and clinical relevance. *Ann Surg Oncol.* 2012 Aug; 19(8):2452-8.
207. Lowy AM, Feig BW, Janjan N, Rich TA, Pisters PW, Ajani JA, et al. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8:519-524.
208. Allal AS, Zwahlen D, Bründler MA, de Peyer R, Morel P, Huber O, Roth AD. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: long-term results of a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Dec 1;63(5):1286-9. Epub 2005 Aug 30.
209. MacDonald J, Smalley S, Benedetti J, Hundahi SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al., Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction, *N Engl J Med.* 2001;345:725–30 [INT-0116].
210. McDonald J, et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: Update of the results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008). Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, CA, January 22-24, 2004.

211. Lim L, Michael M, Mann GB, Leong T. Adjuvant therapy in gastric cancer. (Review). *J Clin Oncol*. 2005; 23:6220-32.
212. Leong T. Chemotherapy and radiotherapy in the management of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:673-78.
213. Longmire WP, Jr., Kuzma JW, Dixon WJ. The use of triethylenethiophosphoramide as an adjuvant to the surgical treatment of gastric carcinoma. *Ann Surg*. 1968; 167: 293-312.
214. Serlin O, Wolkoff JS, Amadeo JM, Keehn RJ. Use of 5-fluorodeoxyuridine (FUDR) as an adjuvant to the surgical management of carcinoma of the stomach. *Cancer*. 1969; 24:223-28.
215. GTSG. The Gastrointestinal Tumor Study Group. Controlled trial of adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer. *Cancer*. 1982; 49: 1116-22.
216. Schlag P, Schreml W, Gaus W, Herfarth C, Linder MM, Queisser W. Adjuvant 5-fluorouracil and BCNU chemotherapy in gastric cancer: 3-year results. *Recent Results Cancer Res*. 1982; 80:277-83:277-83.
217. Higgins GA, Amadeo JH, Smith DE, Humphrey EW, Keehn RJ. Efficacy of prolonged intermittent therapy with combined 5-FU and methyl-CCNU following resection for gastric carcinoma. A Veterans Administration Surgical Oncology, Group report. *Cancer*. 1983; 52:1105-12.
218. Engstrom PF, Lavin PT, Douglass HO, Jr., Brunner KW. Postoperative adjuvant 5-fluorouracil plus methyl-CCNU therapy for gastric cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group study (EST 3275). *Cancer*. 1985; 55:1868-73.
219. IGTSG. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Adjuvant treatments following curative resection for gastric cancer. *Br J Surg*. 1988; 75:1100-04.
220. Imanaga H, Nakazato H. Results of surgery for gastric cancer and effect of adjuvant mitomycin C on cancer recurrence. *World J Surg*. 1977; 2:213-21.
221. Nakajima T, Takahashi T, Takagi K, Kuno K, Kajitani T. Comparison of 5-fluorouracil with fltorafur in adjuvant chemotherapies with combined inductive and maintenance therapies for gastric cancer. *J Clin Oncol*. 1984; 2:1366-71.
222. Yamamura Y, Nishimura M, Sakamoto J, Yasui K, Morimoto T, Kato T. [A randomized controlled trial of surgical adjuvant therapy with mitomycin C, 5-fluorouracil and OK-432 in patients with gastric cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1986; 13:2134-40.
223. Allum WH, Hallissey MT, Kelly KA. Adjuvant chemotherapy in operable gastric cancer. 5 year follow-up of first British Stomach Cancer Group trial. *Lancet*. 1989; 1:571-74.
224. Nakajima T, Nashimoto A, Kitamura M, Kito T, Iwanaga T, Okabayashi K. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. Gastric Cancer Surgical Study Group. *Lancet*. 1999; 354:273-77.
225. Coombes RC, Schein PS, Chilvers CE, Wils J, Beretta G, Bliss JM. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin with no

- treatment in operable gastric cancer. International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol* .1990; 8:1362-69.
226. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet*. 1994; 343:1309-12.
227. Lise M, Nitti D, Marchet A, Sahmoud T, Buyse M, Duez N, et al. Final results of a phase III clinical trial of adjuvant chemotherapy with the modified fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin regimen in resectable gastric cancer. *J Clin Oncol*. 1995; 13:2757-63.
228. Macdonald JS, Fleming TR, Peterson RF, Berenberg JL, McClure S, Chapman RA, et al. Adjuvant chemotherapy with 5-FU, adriamycin, and mitomycin-C (FAM) versus surgery alone for patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: A Southwest Oncology Group study. *Ann Surg Oncol*. 1995; 2: 488-94.
229. Krook JE, O'Connell MJ, Wieand HS, Beart RW, Jr., Leigh JE, Kugler JW. A prospective, randomized evaluation of intensive-course 5-fluorouracil plus doxorubicin as surgical adjuvant chemotherapy for resected gastric cancer. *Cancer* 1991; 67:2454-58.
230. Neri B, de L, V, Romano S, Andreoli F, Pernice LM, Bruno L, et al. Adjuvant chemotherapy after gastric resection in node-positive cancer patients: a multicentre randomised study. *Br J Cancer*. 1996; 73: 549-52.
231. Tsavaris N, Tentas K, Kosmidis P, Mylonakis N, Sakelaropoulos N, Kosmas C, et al. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, epirubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. *Chemotherapy*. 1996; 42: 220-26.
232. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1810-20 [ACTS-GC].
233. Sakamoto J, Teramukai S, Nakazato H, Sato Y, Uchino J, Taguchi T, et al. Efficacy of adjuvant immunotherapy with OK-432 for patients with curatively resected gastric cancer: A meta-analysis of centrally randomized controlled clinical trials. *J Immunother*. 2002; 25: 405-12.
234. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer*. 1999; 85: 529-34.
235. Yu W, Whang I, Chung HY, Averbach A, Sugarbaker PH. Indications for early postoperative intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer: results of prospective randomized trial. *World J Surg*. 2001; 25: 985-90.
236. Yonemura Y, De Aretxabala X, Fujimura T, Fushida S, Ketayama K, Bandou E, et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology*. 2001; 48: 1776-82.
237. Sautner T, Hofbauer F, Depisch D, Schiessel R, Jakesz R. Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long-term survival after surgery for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol*. 1994; 12: 970-74.

238. Rosen HR, Jatzko G, Repse S, Potrc S, Neudorfer H, Sandbichler P, et al. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon-adsorbed mitomycin in patients with gastric cancer: results of a randomized multicenter trial of the Austrian Working Group for Surgical Oncology. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 2733-38.
239. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Takahashi S, Sawa T, Matsuki N. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemiohypertermic peritoneal perfusion. *Br J Surg*. 2005; 92 (3):370-5.
240. Allum WH, Hallissey MT, Ward LC, Hockey MS. A controlled, prospective, randomised, trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: Interim report. BSCG. *Br J Cancer*. 1989; 60:739-44.
241. Sindeler WF, Kinsella TJ, Tepper JE, DeLaney TF, Maher MM, Smith R. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach. *Am J Surg*. 1993; 165:178-86.
242. Abe M, Nishimura Y, Shibamoto Y. Intraoperative radiation therapy for gastric cancer. *World J Surg*. 1995; 19:544-47.
243. Scaife CL, Calvo FA, Noyes RD. Intraoperative radiotherapy in the multimodality approach to gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003; 12:955-64.
244. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*. 2008 Jun; 52(7):797-805.
245. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Aug 28; 376(9742):687-97.
246. Boletín Epidemiológico de Galicia 2006; Vol XIX; N. 4; 2-4.
247. Adachi Yosuke, Kitano Seigo, Sugimachi Keizo. Surgery for gastric cancer: 10-year experience worldwide. *Gastric Cancer*. 2001, 4:166-74.
248. Siewert J. Rüdiger. Gastric Cancer: the dispute between East and West. *Gastric Cancer*. 2005, 8:59-61.
249. Bonenkamp JJ, Van de Velde CJ, Kampschöer GH, Hermans J. et al. Comparison of factors influencing the prognosis of Japanese, German and Dutch gastric cancer patients. *World J. Surg*. 1993 May-Jun; 17(3): 410-15.
250. Kinoshita T, Maruyama K, Sasako M, Okajima K. Treatment results of gastric cancer patients: Japanese Experience. Reprint for gastric cancer, 1993, 319-29.
251. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma, 13th ed (in Japanese). Tokyo: Kanehara & Co., Ltd.; 1998.
252. Yanai H¹, Matsumoto Y, Harada T, Nishiaki M, Tokiyama H, Shigemitsu T, et al. Endoscopic ultrasonography and endoscopy for staging depth of invasion in early gastric cancer: a pilot study. *Gastrointest Endosc*. 1997 Sep; 46 (3):212-6.
253. Kitamura K¹, Yamaguchi T, Taniguchi H, Hagiwara A, Sawai K, Takahashi T. Analysis of lymph node metastasis in early gastric cancer: rationale of limited surgery. *J Surg Oncol*. 1997 Jan; 64 (1):42-7.

254. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T. Surgical Treatment for gastric cancer: The Japanese Approach. *Seminars in Oncology*. vol 23, nº 3, June 1996: 360-368.
255. Noda M, Kodama T., Atsumi M., Nakajima M., Savai N., Kashima K., et al. Possibilities and limitations of endoscopic resection for early gastric cancer. *Endoscopy*, 1997, 29: 361-365.
256. Sano T, Kobori O, Muto T. Lymph node metastasis from early gastric cancer: Endoscopic resection of tumour. *Br J Surg*. 1992; 79:241-4.
257. Kubo M., Sano T., Fukagawa T., Katai H., Sasako M. Increasing body mass index in Japanese patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*, vol 8, nº 1, Feb 2005, 39-41.
258. Barry JD, Blackshaw GR, Edwards P, Lewis WG, Murphy P. et al. Western body mass indices need not compromise outcomes after modified D2 gastrectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer*, vol 6, nº 2, June 2003, 80-85.
259. Humphreys C, Kingston RD, Robinson CA. Stomach cancer, is it a lost cause?. *European J. Of Surgical Oncology*. 1985, 21;159-161.
260. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD, Busch R.. Problem of proximal third gastric cancer. *World J. Surg*, 1995,19, 523-531.
261. Allum WH, Powell AJ, McConkey CC. Fielding JWL. Cáncer gástrico: una experiencia de 25 años. *Br. J. Surg*. 1989, vol 76, June, 523-40.
262. Rohale H, Bauer P, Stüzer H, Heitmann K, Gebbensleben B. y el German Gastric Cancer TNM Study Group. Comparación entre el adenocarcinoma gástrico proximal y distal. *Br. J. Surg*, 1991, vol78, oct, 51-57.
263. Sue-Ling HM. Detection and treatment of early gastric cancer in the West. *Gastric Cancer*, vol 1, nº 1, 1998, 8-9.
264. Hallissey MT, Allum WH, Jewkes AJ, Ellis AJ, Fielding JWL. Early detection of gastric cancer. *Br. M. J*. 1990; 301; 513-15.
265. Gear MWL, Ormiston MC, Barnes RJ, Rocyin Jones J, Voss GC. Endoscopic studies of dyspepsia in the community: An "open.access" service. *Br. M. J*. 1980, 280: 1135.
266. Estudio SEOM "El cancer en España 2013".
267. Miyahara R, Niwa Y, Matsuura T, Maeda O, Ando T, Ohmiya N. Prevalence and prognosis of gastric cancer detected by screening in a large Japanese population: data from a single institute over 30 years. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Sep;22(9):1435-42.
268. Paricio P. et al. *Cirugía AEC*. 2ª Ed. Madrid: Editorial; Médica Panamericana S.A.; 2010.
269. Im WJ¹, Kim MG, Ha TK, Kwon SJ. Tumor size as a prognostic factor in gastric cancer patient. *J Gastric Cancer*. 2012 Sep; 12(3):164-72.
270. Lu J¹, Huang CM, Zheng CH, Li P, Xie JW, Wang JB, et al. Consideration of tumor size improves the accuracy of TNM predictions in patients with gastric cancer after curative gastrectomy. *Surg Oncol*. 2013 Sep;22(3):167-71.
271. Kwon KJ¹, Shim KN, Song EM, Choi JY, Kim SE, Jung HK, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Gastric Cancer*. 2014 Jan;17(1):43-53.

272. Lopez-Rios F; Corominas J; García-Caballero T; García-García E; Iglesias M; López JA et al. Consenso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) sobre la determinación de HER2 en el carcinoma gástrico. *Rev Esp Patol.* 2011; 44:32-48.
273. Santoro R. Carboni F, Lepiane P. Ettorre GM, Santoro E. Clinicopathological features and prognosis of Gastric cancer in young European adults. *Br J Surg* 2007 Jun;94(6):737-42.
274. Noh S, OH, Kim S, Song J, Hyung W, Rha S et al. Impact of body mass index on lymph node dissection and surgical outcomes of patients with gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2008 ASCO. 2008; 26: 15655.
275. Hirao M, Tsujinaka T Imamura H, Kurokawa Y, Inoue K, Kimura Y, et al: Overweith is a risk factor for surgical site infection following distal gastrectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2013 Apr; 16(2):239-44.
276. Tegels JJ¹, de Maat MF, Hulsewé KW, Hoofwijk AG, Stoot JH. Value of geriatric frailty and nutritional status assessment in predicting postoperative mortality in gastric cancer surgery. *J Gastrointest Surg.* 2014 Mar;18(3):439-45.
277. Vasas P¹, Wiggins T, Chaudry A, Bryant C, Hughes FS. Emergency presentation of the gastric cancer; prognosis and implications for service planning. *World J Emerg Surg.* 2012 Sep 25;7(1):31.
278. Wang G, Ceng G, Zhou B, Chen Y, Jin C, Feng X. Meta-analysis of two types of digestive tract reconstruction modes after total gastrectomy. *Hepatogastroenterology.* 2013 Oct; 60(127):1817-21.
279. Gertler R¹, Rosenberg R, Feith M, Schuster T, Friess H. Pouch vs. no pouch following total gastrectomy: meta-analysis and systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2009 Nov;104(11):2838-51.
280. Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, Law C, Helyer L, Coburn N. A systematic review of spleen and pancreas preservation in extended lymphadenectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2012 Sep;15 Suppl 1:S89-99.
281. Sano T¹, Sasako M. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma (JCOG 0110): Analyzes of operative morbidity, operation time and blood loss. *J Clin Oncol.* 2010; 28:15.
282. Mezhir JJ¹, Posner MC, Roggin KK. Prospective clinical trial of diagnostic peritoneal lavage to detect positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2013 Jun; 107(8):794-8.
283. K.Yasuda, N. Shiraishi, Y. Adachi, M. Inomata, K.Sato, s. Kitano. Risk factors for complications following resection of large gastric cancer. *British Journal of Surgery.* 2001, 88, 873-877.
284. Herraiz M, Valenti V. Cáncer gástrico hereditario difuso: estrategias para disminuir el riesgo tumoral. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012 Vol. 104(6):326-329.
285. Norton JA¹, Ham CM, Van Dam J, Jeffrey RB, Longacre TA, Huntsman DG, Chun N, Kurian AW, Ford JM. CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg.* 2007 Jun; 245(6):873-9.

286. Francis WP¹, Rodrigues DM, Perez NE, Lonardo F, Weaver D, Webber JD. Prophylactic laparoscopic-assisted total gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer. *JSLs*. 2007 Jan-Mar; 11(1):142-7.
287. Hwang SW¹, Lee DH, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, et al. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Mar;25(3):512-8.
288. Bachmann MO¹, Alderson D, Edwards D, Wotton S, Bedford C, Peters TJ, Harvey IM. Cohort study in South and West England of the influence of specialization on the management and outcome of patients with oesophageal and gastric cancers. *Br J Surg*. 2002 Jul; 89(7):914-22.
289. Liang Y, Wu L, Wang X, Ding X, Liang H. The positive impact of surgeon specialization on survival for gastric cancer patients after surgery with curative intent. *Gastric Cancer*. 2014 Oct 15.
290. Shin HS, Oh SJ, Suh BJ. Factors related to morbidity in elderly gastric cancer patients undergoing gastrectomies. *Journal of Gastric Cancer*. Sep 2014; 14(3); 173-179.
291. Takama T¹, Okano K, Kondo A, Akamoto S, Fujiwara M, Usuki H, Suzuki Y. Predictors of postoperative complications in elderly and oldest old patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2014 May 30.
292. Hsu JT, Liu MS, Wang F, Chang CJ, Hwang TL, Jan YY, Yeh TS. Standard radical gastrectomy in octogenarians and nonagenarians with gastric cancer: are short-term surgical results and long-term survival substantial? *J Gastrointest Surg*. 2012 Apr; 16(4):728-37.
293. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009 Aug; 250(2):187-96.
294. Biondi A¹, Cananzi FC, Persiani R, Papa V, Degiuli M, Doglietto GB, D'Ugo D. The road to curative surgery in gastric cancer treatment: a different path in the elderly? *J Am Coll Surg*. 2012 Dec;215(6):858-67.
295. Hayashi T¹, Yoshikawa T, Aoyama T, Ogata T, Cho H, Tsuburaya A. Severity of complications after gastrectomy in elderly patients with gastric cancer. *World J Surg*. 2012 Sep; 36(9):2139-45.
296. Migita K¹, Takayama T, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, Tanaka T, et al. Risk factors for esophagojejunal anastomotic leakage after elective gastrectomy for gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 2012 Sep;16(9):1659-65.
297. Deguchi Y¹, Fukagawa T, Morita S, Ohashi M, Saka M, Katai H. Identification of risk factors for esophagojejunal anastomotic leakage after gastric surgery. *World J Surg*. 2012 Jul;36(7):1617-22.
298. Wilke H, Lordick F, Meyer HJ, Stahl M. (Neo)-adjuvant chemo (-radio) therapy for adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach in the West. *Dig Surg*. 2013;30(2):112-8.
299. Oh DY, Bang YJ. Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2013 Sep; 14(3):311-20.

300. Liao Y, Yang ZL, Peng JS, Xiang J, Wang JP. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 May; 28(5):777-82.
301. Knight G, Earle CC, Cosby R, Coburn N, Youssef Y, Malthaner R, et al: Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: a systematic review and practice guideline in North America. *Gastric Cancer*. 2013 Jan; 16(1):28-40.
302. Liu X, Long Z, Cai H, Huang H, Shi Y, Wang Y. Analysis of lymph node metastasis correlation with prognosis in patients with T2 gastric cancer. *PLoS One*. 2014 Aug 19; 9(8).
303. Hsu JT, Lin CJ, Sung CM, Yeh HC, Chen TH, Chen TC, et al. Prognostic significance of the number of examined lymph nodes in node-negative gastric adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2013 Nov; 39(11).

